

Pneumopathie chez le patient cérébrolésé

Auteurs

Nicolas MARJANOVIC (1,2) ; Claire DAHYOT-FIZELIER (3,4) ; Olivier MIMOZ (1,4)

(1) Service d'accueil des urgences, SAMU 86 et Centre 15

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers

(2) ALIVE : Acute Lung Injury and VENTilatory support – Inserm CIC1402

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers

(3) Département d'anesthésie et réanimation

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, rue de la Milétrie, 86000 Poitiers

(4) Inserm UMR 1070 – Pharmacologie des anti-infectieux

Université de Poitiers, Pôle Biologie Santé, 86000 Poitiers

Auteur correspondant :

Pr. Olivier MIMOZ

Email : olivier.mimoz@chu-poitiers.fr

Conflits d'intérêts : Aucun en lien avec la présentation

Objectifs pédagogiques

1. Connaître les particularités microbiologiques des pneumopathies chez le patient neurolésé
2. Discuter les conséquences des pneumopathies sur le devenir du patient neurolésé
3. Discuter les principes du traitement antibiotique probabiliste et curatif

Points Essentiels

- Le risque de pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez le patient cérébrolésé est 12 fois supérieur à celui du patient sans lésion cérébrale.
- Les principaux facteurs de risque sont le grand âge, l'inhalation, l'utilisation de barbituriques, le portage nasal à *Staphylococcus aureus*, une colonisation trachéale précoce et la présence d'une sonde nasogastrique.
- Elles surviennent précocement, le plus souvent durant la première semaine, et augmentent la durée de la ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation. Aucun impact sur la mortalité n'a pu être démontré.
- La bactérie la plus fréquemment responsable est *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, suivi d'autres bactéries communautaires.
- En cas de suspicion de pneumonie chez le patient cérébrolésé, l'antibiothérapie doit couvrir les bactéries les plus fréquemment en cause et prendre en compte les risques de résistance.

Introduction

Les infections associées aux soins sont l'une des principales complications des patients admis dans les services de réanimation. Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont la première cause d'infection associées aux soins dans les services de réanimation, et la moitié de la prescription d'antibiotiques est due aux PAVM [1,2]. Il s'agit d'un problème de santé publique associé à une lourde morbi-mortalité.

L'agression cérébrale aiguë est un facteur de risque reconnu et indépendant d'infection respiratoire dans les services de réanimation. L'incidence des PAVM est près de 12 fois plus élevé chez les patients victimes d'une agression cérébrale, tel que le traumatisme crânien grave, que chez les patients indemnes de lésions neurologiques [3]. Les pneumonies chez les patients cérébrólésés surviennent précocement [4], et en fonction des études, leur fréquence varie de 22 à 61 %.

Dans une étude observationnelle évaluant 209 patients hospitalisés en réanimation suite à un traumatisme crânien sévère, Zygun et al. ont rapporté que 89 % des patients avaient présenté une dysfonction d'organe non neurologique, et qu'une atteinte respiratoire était diagnostiquée chez 23 % des patients [5]. Dans une autre étude, les mêmes auteurs ont rapporté que 45 % des patients neuro-traumatisés développaient une PAVM au cours de leur hospitalisation en réanimation [4]. Toujours chez les traumatisés crâniens, l'analyse post-hoc de deux études ayant inclus un total de 295 patients mettait en évidence que 59 % des patients victimes d'un traumatisme crânien grave avaient présenté une PAVM au cours de leur hospitalisation [6–8].

Par ailleurs, une des particularités des PAVM chez ces patients est la précocité de leur survenue. En effet, plus de 50 % des épisodes sont diagnostiqués dans les 4 premiers jours chez les traumatisés crâniens [4,9,10]. La pneumonie est également l'une des complications non neurologiques les plus fréquentes au cours des hémorragies sous-arachnoïdiennes, puisque 22 % des patients présenteraient un épisode infectieux respiratoire au cours de leur

séjour hospitalier [11]. Enfin, les épisodes de pneumonie dans la prise en charge précoce des patients victimes d'accident vasculaire cérébral seraient également très fréquents [12,13].

La susceptibilité des cérébrolésés aux infections respiratoires est une conséquence de l'agression cérébrale qui est responsable d'une immunosuppression [14–16]. Les mécanismes responsables de cette immunosuppression sont complexes et essentiellement décrits au décours d'un accident vasculaire cérébral. Ils feraient intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux sympathique [14,15,17], et aboutirait à une modulation du système immunitaire inné. L'immunosuppression se développe à la phase initiale suivant l'agression cérébrale et agit comme un mécanisme protecteur cérébral, mais favorise aussi la survenue d'infections précoces.

Facteurs de risques de pneumonie chez le patient cérébrolésé

L'agression cérébrale est un facteur de risque indépendant de développer une infection respiratoire précoce [3,18]. Les raisons sont multiples et associent des facteurs de risques secondaires à la lésion cérébrale et des facteurs de risques individuels. Tout d'abord, l'altération du niveau de conscience favorisent la survenue d'inhalations et de micro-inhalations du contenu oro-pharyngé [19,20]. L'accumulation de sécrétions purulentes dans les voies respiratoires associée à l'immunodépression à la phase initiale et à la présence de corps étrangers favorise le développement d'une pneumonie. L'âge, le portage nasal de *S. aureus* à l'admission [19] et une colonisation trachéale dans les 24 h suivant l'admission [21] sont également associés à la survenue d'une infection respiratoire, tout comme une hémiparésie séquellaire, la mise en place d'une sonde naso-gastrique [22], l'utilisation de barbituriques en cours de la prise en charge [10,19] et la ventilation mécanique invasive. L'alcoolisation aurait un rôle protecteur, mais les données supportant cet effet sont limitées [20]. Chez les patients admis pour un accident vasculaire cérébral ischémique, le score

NIHSS à l'inclusion, les antécédents de pathologie pulmonaire chronique, la conversion hémorragique et la durée de ventilation mécanique sont des facteurs de risque indépendants d'infection pulmonaire [23].

Conséquences des pneumonies sur le devenir des patients cérébrolésés

Les principales conséquences des pneumonies chez les patients cérébrolésés sont l'allongement de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation. Zygun et al. ont analysé le pronostic associé à la survenue d'une PAVM chez 134 patients traumatisés crâniens. La survenue d'une PAVM était associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique de 8 à 15 jours, et de la durée de séjour en réanimation de 9 à 17 jours [4]. Bronchard et al. ont rapporté que la survenue d'une pneumonie précoce était associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation, ainsi qu'à une moindre récupération neurologique à la sortie de la réanimation, mais sans impact significatif sur le taux de mortalité [19]. Dans 2 études ayant inclus des patients hospitalisés suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne sévère, la survenue d'une PAVM était associée à une augmentation de 5 à 6 jours de la durée de ventilation mécanique et de 6 jours de la durée de séjour en réanimation. Aucune n'a mis en évidence une différence sur la mortalité [24,25]. Dans une cohorte de 481 patients hospitalisés pour accident vasculaire cérébral ischémique, la survenue d'une PAVM était associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique de près de 7 jours, et du séjour en réanimation de 6 jours [23]. Comme pour les études précédemment citées, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence sur la mortalité.

Particularités microbiologiques des pneumonies chez le patient cérébrolésé

Dans la majorité des études, le micro-organisme le plus fréquemment mis en évidence au cours des pneumonies du patient cérébrolésé est *Staphylococcus aureus*, sensible à la méticilline (SAMS) [4,9,10,19,24]. Chez les patients traumatisés crâniens graves, Zygun et coll. ont rapporté que 30 % des PAVM étaient liés au SAMS, suivi de *H. influenzae* pour 28 %. Dans l'étude Corti-TC, le SAMS était retrouvé au cours de 47 % des pneumonies diagnostiquées dans le groupe contrôle, suivi de *H. influenzae* pour 31 % [8]. Dans une population de 193 patients victimes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne sévère, le SAMS était impliqué dans 35 à 54 % des PAVM et *H. influenzae* pour 28 %. D'autres bactéries sont également fréquemment identifiées, telles que *S. pneumoniae* et les entérobactéries. Les germes hospitaliers sont plus rares. Le *S. aureus* résistant à la méticilline (SAMR) est mis en évidence pour 4 à 40 % des patients selon les études, principalement nord-américaines [8,10,23] et *P. aeruginosa* a été mis en évidence dans 4 à 20 % des PAVM diagnostiqués chez des patients cérébrolésés [8,10].

Principes de l'antibiothérapie chez les patients cérébrolésés

Antibiothérapie prophylactique

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'antibiothérapie prophylactique dans la prévention de la PAVM du patient cérébrolésé. Dans une première étude randomisée contrôlée, Sirvent et al. ont évalué l'impact d'une antibioprofylaxie sur 100 patients avec troubles de conscience (score de Glasgow ≤ 12), dont 86 % étaient dus à un traumatisme crânien grave. L'administration précoce d'une céphalosporine de 2^{ème} génération (céfuroxime, 1500 mg) en une prise permettait une diminution de 50 % du risque de PAVM [26]. Cette antibioprofylaxie n'a pas permis de réduire la durée de séjour en réanimation et n'a eu aucun impact sur la mortalité. Dans un essai randomisé ayant inclus 38 patients cérébrolésés, Acquarolo et al. ont rapporté que l'administration d'une antibioprofylaxie par ampicilline-

sulbactam pendant 3 jours permettait une diminution de 64 % du risque de PAVM [27], sans impact sur les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, ni sur la mortalité en réanimation. En revanche, Valles et al. ont rapporté une diminution de la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation dans une cohorte prospective de patient cérébrolésés bénéficiant d'une antiprofylaxie par ceftriaxone, comparée à une cohorte historique [7]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de mortalité. Enfin, dans l'analyse post-hoc des études SPIRIT-ICU [28] et Corti-TC [8], l'antibiofylaxie a permis une diminution du risque de survenue d'une PAVM précoce de 68 % [6], sans diminution ni de la durée de ventilation mécanique ou du séjour en réanimation, ni de la mortalité. Ainsi, bien qu'une méta-analyse récente ait suggéré que l'antibiofylaxie pouvait diminuer la mortalité des patients de réanimation, aucune étude n'a pu le mettre en évidence chez les patients cérébrolésés [29]. Ainsi, le risque de résistance consécutif à une utilisation inadaptée des antibiotiques, l'absence d'effet significatif sur la durée de ventilation ou de séjour et sur la mortalité et le manque d'étude font de la généralisation de l'antibiofylaxie un sujet controversé et débattu, malgré les dernières recommandations formalisées d'experts préconisant son utilisation en association avec la décontamination digestive sélective [30]. Une étude randomisée contre placebo, en cours, devrait apporter des réponses dans les mois à venir (PROPHY-VAP – NCT02265406) [31].

Antibiothérapie curative

La plupart des pneumonies des patients cérébrolésés sont précoces, survenant lors de la première semaine [4] et impliquent essentiellement des germes communautaires y compris au-delà de J5, justifiant que les PAVM survenant jusqu'à J7 sont considérées comme précoces chez les cérébrolésés [10]. En l'absence de facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (antibiothérapie ou hospitalisation de plus de 2 jours dans les 90 jours précédant la prise en charge, prévalence locale élevée (supérieur à 25 %) de bactéries résistantes, insuffisance

respiratoire chronique...) [32,33], une antibiothérapie à spectre étroit couvrant les germes communautaires (incluant SAMS et *H. influenzae*) peut être privilégiée pour le traitement des PAVM précoces chez cette population de patients [34]. Cette stratégie permet de préserver les antibiotiques à large spectre, et ainsi de diminuer le risque de développement de résistances. Chez les patients en choc septique, le choix doit se porter sur une antibiothérapie à large-spectre ciblant *P. aeruginosa* et les germes producteurs de bêta-lactamase.

En cas de pneumonie tardive, au-delà de la première semaine, l'antibiothérapie est guidée par les recommandations internationales pour la prise en charge des pneumonies acquises sous ventilation mécanique [34,35].

Conclusions

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique sont fréquentes chez les patients cérébrlésés, surviennent précocement et induisent une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés, tel que l'âge avancé, l'inhalation et le portage nasal à *S. aureus*. L'écologie est le plus souvent communautaire et le SAMS et l'*Haemophilus* sont responsables de la majorité des infections. L'antibioprophylaxie semble avoir un effet protecteur sur l'incidence des pneumonies, mais pas sur la durée de ventilation mécanique ou de séjour en réanimation, ni sur la mortalité. L'antibiothérapie curative doit prendre en compte d'une part l'écologie spécifique au patient cérébrlésé et d'autre part, le risque d'infection à bactéries résistantes.

Références :

- [1] Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Net A, Prats G. Nosocomial pneumonia in critically ill comatose patients: need for a differential therapeutic approach. *Eur Respir J* 1992;5:1249–53.
- [2] Rosenthal VD, Al-Abdely HM, El-Kholy AA, AlKhawaja SAA, Leblebicioglu H, Mehta Y, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2016;44:1495–504. doi:10.1016/j.ajic.2016.08.007.
- [3] Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, Morforte R, Garnacho A, Torres A. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 2006;34:1067–72. doi:10.1097/01.CCM.0000206471.44161.A0.
- [4] Zygun DA, Zuege DJ, Boiteau PJE, Laupland KB, Henderson EA, Kortbeek JB, et al. Ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2006;5:108–14.
- [5] Zygun DA, Kortbeek JB, Fick GH, Laupland KB, Doig CJ. Non-neurologic organ dysfunction in severe traumatic brain injury*. *Crit Care Med* 2005;33:654–60. doi:10.1097/01.CCM.0000155911.01844.54.
- [6] Reizine F, Asehnoune K, Roquilly A, Laviolle B, Rousseau C, Arnouat M, et al. Effects of antibiotic prophylaxis on ventilator-associated pneumonia in severe traumatic brain injury. A post hoc analysis of two trials. *J Crit Care* 2019;50:221–6. doi:10.1016/j.jcrc.2018.12.010.
- [7] Vallés J, Peredo R, Burgueño MJ, Rodrigues de Freitas AP, Millán S, Espasa M, et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest* 2013;143:1219–25. doi:10.1378/chest.12-1361.
- [8] Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone

- and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:706–16. doi:10.1016/S2213-2600(14)70144-4.
- [9] Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Moncriol A, Contargyris C, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care* 2017;27:187–98. doi:10.1007/s12028-017-0397-4.
- [10] Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:32–7. doi:10.1097/ANA.0b013e3181bdf52f.
- [11] Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995;23:1007–17.
- [12] Armstrong JR, Mosher BD. Aspiration pneumonia after stroke: intervention and prevention. *The Neurohospitalist* 2011;1:85–93. doi:10.1177/1941875210395775.
- [13] Al-Khaled M. The multifactorial etiology of stroke-associated pneumonia. *J Neurol Sci* 2019;400:30–1. doi:10.1016/j.jns.2019.02.042.
- [14] Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg* 1990;77:204–7.
- [15] Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke* 2007;38:770–

3. doi:10.1161/01.STR.0000251441.89665.bc.
- [16] Shim R, Wong CHY. Ischemia, Immunosuppression and Infection--Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* 2016;17:64.
doi:10.3390/ijms17010064.
- [17] Yang Y, Ye Y, Chen C, Kong C, Su X, Zhang X, et al. Acute Traumatic Brain Injury Induces CD4+ and CD8+ T Cell Functional Impairment by Upregulating the Expression of PD-1 via the Activated Sympathetic Nervous System. *Neuroimmunomodulation* 2019;26:43–57. doi:10.1159/000495465.
- [18] Mascia L, Sakr Y, Pasero D, Payen D, Reinhart K, Vincent J-L, et al. Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study. *Intensive Care Med* 2008;34:720–7. doi:10.1007/s00134-007-0974-7.
- [19] Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince P-F, Morris W, et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004;100:234–9.
- [20] Hadjibashi AA, Berry C, Ley EJ, Bukur M, Mirocha J, Stolpner D, et al. Alcohol is associated with a lower pneumonia rate after traumatic brain injury. *J Surg Res* 2012;173:212–5. doi:10.1016/j.jss.2011.05.029.
- [21] Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, Armengol J, de Batlle J, Bonet A. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369–72.
- [22] Wang K-W, Chen H-J, Lu K, Liliang P-C, Huang C-K, Tang P-L, et al. Pneumonia in patients with severe head injury: incidence, risk factors, and outcomes. *J Neurosurg* 2013;118:358–63. doi:10.3171/2012.10.JNS127.
- [23] Kasuya Y, Hargett JL, Lenhardt R, Heine MF, Doufas AG, Rimmel KS, et al.

- Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2011;26:273–9. doi:10.1016/j.jcrc.2010.09.006.
- [24] Cinotti R, Dordonnat-Moynard A, Feuillet F, Roquilly A, Rondeau N, Lepelletier D, et al. Risk factors and pathogens involved in early ventilator-acquired pneumonia in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:823–30. doi:10.1007/s10096-013-2020-8.
- [25] Cui JB, Chen QQ, Liu TT, Li SJ. Risk factors for early-onset ventilator-associated pneumonia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Brazilian J Med Biol Res* 2018;51:e6830. doi:10.1590/1414-431x20176830.
- [26] Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, de Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1729–34. doi:10.1164/ajrccm.155.5.9154884.
- [27] Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med* 2005;31:510–6. doi:10.1007/s00134-005-2585-5.
- [28] Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014;42:1–8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a2770f.
- [29] Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60:64–75. doi:10.1093/cid/ciu740.
- [30] Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Pneumonies

associées aux soins de réanimation - RFE Commune SFAR SRLF 2017.

- [31] Dahyot-Fizelier C, Frasca D, Lasocki S, Asehnoune K, Balayn D, Guerin A-L, et al. Prevention of early ventilation-acquired pneumonia (VAP) in comatose brain-injured patients by a single dose of ceftriaxone: PROPHY-VAP study protocol, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:e021488. doi:10.1136/bmjopen-2018-021488.
- [32] Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, Torres A, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013;39:672–81. doi:10.1007/s00134-012-2808-5.
- [33] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416. doi:10.1164/rccm.200405-644ST.
- [34] Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50:1700582. doi:10.1183/13993003.00582-2017.
- [35] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61–111. doi:10.1093/cid/ciw353.