



**HAL**  
open science

## Prévention des microinhalations et de l'ischémie trachéale liées à l'intubation : rôle de la régulation continue de la pression du ballonnet

Saadalla Nseir

### ► To cite this version:

Saadalla Nseir. Prévention des microinhalations et de l'ischémie trachéale liées à l'intubation : rôle de la régulation continue de la pression du ballonnet. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. Français. NNT : 2011LIL2S014 . tel-00743346

**HAL Id: tel-00743346**

**<https://theses.hal.science/tel-00743346>**

Submitted on 18 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université du Droit et de la Santé-Lille II**  
**Ecole Doctorale Biologie-Santé de Lille**

N° attribué par la bibliothèque:

**THESE**

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE II

Discipline: Réanimation Médicale

Présentée et soutenue publiquement par

Saadalla NSEIR

Le 9 septembre 2011

**Prévention des microinhalations et de l'ischémie trachéale  
liées à l'intubation**

**Rôle de la régulation continue de la pression du ballonnet**

Membres du jury:

Pr. François FOURRIER (Lille)

Pr. Daniel MATHIEU (Lille)

Pr. Charles-Hugo MARQUETTE (Nice)

Pr. Alexandre DUGUET (Paris)

Rapporteurs: Pr. Jean-Damien RICARD (Paris)

Pr. Bruno MEGARBANE (Paris)

Directeur: Pr. Alain DUROCHER (Lille)

Ce travail a été réalisé au sein :

- De l'EA 2694

Faculté de Médecine, Pôle de recherche

1, Place de Verdun

59045 Lille Cedex

- Du Service d'Urgences Respiratoires, Réanimation Médicale et Centre Régional d'Hyperbarie

Hôpital A. Calmette, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Boulevard du Pr. Leclercq

59037 Lille Cedex

Sous la direction du Pr. Alain DUROCHER

## TABLE DES MATIERES

Page

RESUME.....	6
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUCTION.....	12
1.1. GENERALITES:.....	13
1.2. MICROINHALATIONS CHEZ LE PATIENT INTUBE:.....	13
1.2.1. Définition de la microinhalation:.....	13
1.2.2. Incidence des microinhalations chez le patient intubé:.....	14
1.2.3. Physiopathologie des PAVM et rôle des microinhalations.....	15
1.2.3.1. Rôle de l'oropharynx.....	16
1.2.3.2. Rôle de l'estomac.....	21
1.2.3.3. Rôle des sinus maxillaires.....	28
1.2.3.4. Rôle du biofilm de la sonde d'intubation.....	32
1.2.3.5. Autres sources de PAVM.....	38
1.2.3.6. Colonisation trachéobronchique.....	39
1.2.3.7. Mécanismes de défense.....	39
1.2.4. Facteurs de risque des microinhalations.....	42
1.2.4.1. Sonde trachéale.....	42
1.2.4.2. Ventilation mécanique.....	45
1.2.4.3. Nutrition entérale.....	49
1.2.4.4. Facteurs liés au patient.....	49
1.2.5. Diagnostic des microinhalations.....	53
1.2.5.1. Technétium 99m.....	53
1.2.5.2. Bleu de méthylène.....	54
1.2.5.3. Pepsine.....	54
1.2.5.4. Amylase salivaire.....	55
1.2.5.5. Autres marqueurs.....	57
1.2.6. Prévention des microinhalations.....	60
1.2.6.1. Nouvelles sondes trachéales.....	60
1.2.6.1.1. Sondes trachéales munies d'un ballonnet en polyuréthane.....	60
1.2.6.1.2. Sondes trachéales munie d'un ballonnet «double contour» en guayule latex.....	62
1.2.6.1.3. Sondes trachéales munies d'un ballonnet conique.....	63
1.2.6.1.4. Sondes trachéales munies d'un ballonnet petit volume/basse pression... ..	63
1.2.6.1.5. Sondes trachéales munies d'un canal d'aspiration sous glottique.....	64
1.2.6.1.6. Régulation continue de la $P_{bal}$ .....	66
1.2.6.2. Modulation de la ventilation mécanique.....	69
1.2.6.3. Position du patient.....	70
1.2.6.4. Modulation de l'alimentation entérale.....	73
1.2.6.5. Facteurs de risque modifiables liés au patient.....	76
1.3. Ischémie trachéale liée à l'intubation.....	79
1.3.1. Incidence des lésions laryngotrachéales post-intubation.....	79
1.3.2. Physiopathologie des lésions ischémiques trachéales.....	83
1.3.2.1. Pression du ballonnet de la sonde trachéale.....	83
1.3.2.1.1. Mesure de la pression du ballonnet trachéal.....	83
1.3.2.1.2. Facteurs influençant la pression du ballonnet trachéal.....	86
1.3.2.1.3. Suppression du ballonnet et ischémie trachéale.....	92
1.3.2.2. Forme et matériau du ballonnet de la sonde trachéale.....	96
1.3.2.3. Pression artérielle.....	97

1.3.2.4. Hypoxémie .....	98
1.3.2.5. Inflammation .....	99
1.3.2.6. Aspiration sous glottique.....	100
1.3.3. Complications des lésions ischémiques trachéales .....	102
1.3.3.1. Sténose trachéale .....	102
1.3.3.2. Rupture trachéale.....	106
1.3.3.3. Autres complications.....	107
1.3.4. Prévention des lésions ischémiques trachéales .....	109
1.3.4.1. Régulation discontinue de la $P_{bal}$ au moyen d'un manomètre manuel .....	109
1.3.4.2. Sondes d'intubation HVBP .....	110
1.3.4.3. Sondes d'intubation munies d'une valve régulatrice de pression (Lanz®)...	112
1.3.4.4. Sondes d'intubation munies de ballonnets en mousse .....	113
1.3.4.5. Autogonflage du ballonnet.....	114
1.3.4.6. Régulation continue cyclique de la $P_{bal}$ .....	115
2. OBJECTIFS .....	116
3. METHODES ET RESULTATS.....	118
3.1. 1 <sup>er</sup> ARTICLE.....	119
3.2. 2 <sup>ème</sup> ARTICLE.....	120
3.3. 3 <sup>ème</sup> ARTICLE.....	121
3.4. 4 <sup>ème</sup> ARTICLE.....	122
4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	124
4.1. Discussion du 1 <sup>er</sup> article .....	125
4.2. Discussion du 2 <sup>ème</sup> article .....	126
4.3. Discussion du 3 <sup>ème</sup> article.....	127
4.4. Discussion du 4 <sup>ème</sup> article.....	128
5. CONCLUSION .....	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	133

## ABREVIATIONS

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

CPIS: clinical pulmonary infection score

EGGD: électrophorèse sur gel en gradient dénaturant

Fr: french

HVBP: haut volume/basse pression

IC: intervalle de confiance

IL: interleukine

LBA: lavage bronchoalvéolaire

NO: monoxyde d'azote

N<sub>2</sub>O: protoxyde d'azote

OR: odds ratio

P0.1: pression d'occlusion à 0,1 seconde

PAVM: pneumonie acquise sous ventilation mécanique

PCR: polymerase chain reaction

PEP: pression expiratoire positive

PIM: pression inspiratoire maximale

P<sub>bal</sub>: pression ballonnet

PVC: polychlorure de vinyle

PVBP: petit volume/basse pression

PVHP: petit volume/haute pression

RR: risque relatif

<sup>99m</sup>Tc: Technétium 99m

TNF: tumor necrosis factor

VNI: ventilation noninvasive

## **RESUME**

### *Hypothèse*

En dépit des précautions habituellement prises pour réguler la pression du ballonnet ( $P_{bal}$ ) 3 fois/J avec un manomètre manuel, les souspressions et surpressions du ballonnet sont probablement fréquentes chez les patients intubés en réanimation. Dans cette hypothèse la régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique permettrait de prévenir les microinhalations des sécrétions oropharyngées et du liquide gastrique, ainsi que l'ischémie trachéale liées à l'intubation.

### *Objectifs*

1. Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de souspression et de surpression du ballonnet trachéal.
2. Déterminer l'impact du matériau et de la forme du ballonnet sur les variations de la  $P_{bal}$ .
3. Déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de complications liées à l'intubation.

### *Méthodes et résultats*

1. Deux études prospectives observationnelles portant respectivement sur 101 et 76 patients intubés, ventilés et bénéficiant d'une régulation manuelle de la  $P_{bal}$  ont été réalisées afin de répondre aux deux premiers objectifs. La première étude a démontré que seuls 18% des patients avaient une  $P_{bal}$  constamment normale. 54% des patients ont présenté des souspressions, 73% des surpressions. Nous n'avons pas pu identifier de facteurs de risque de souspression ou de surpression liés au patient et susceptibles d'être modifiés.
2. La deuxième étude a comparé l'impact du matériau et de la forme du ballonnet sur les variations de la  $P_{bal}$  (26 ballonnets en polychlorure vinyle [PVC] de forme standard, 22 ballonnets en polyuréthane de forme cylindrique et 28 ballonnets en polyuréthane de forme conique). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 groupes

quant au pourcentage du temps passé avec une souspression ou une surpression du ballonnet.

### 3. Impact de la régulation continue de la $P_{bal}$ sur la survenue de complications:

3.1. Etude randomisée contrôlée portant sur 12 porcs intubés et ventilés pendant 48h. Les animaux ont été randomisés pour recevoir une régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique (n=6) ou une régulation discontinue avec un manomètre manuel (n=6). La  $P_{bal}$  et le pourcentage du temps passé avec une surpression du ballonnet étaient significativement moins élevés dans le groupe régulation continue que dans le groupe contrôle. Cependant, l'examen anatomopathologique réalisé en aveugle du groupe de randomisation n'a pas montré de différence significative concernant les lésions ischémiques trachéales.

3.2. Etude prospective randomisée contrôlée dont l'objectif principal était de déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les microinhalations du liquide gastrique. 122 patients intubés et ventilés >48h ont été randomisés pour recevoir une régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique (n=61) ou les soins habituels (n=61). La pepsine a été mesurée dans toutes les aspirations trachéales réalisées pendant les 48h suivant la randomisation. Le pourcentage de patients présentant une microinhalation abondante (18% vs 46%,  $p=0,002$ , OR [IC à 95%] 0,25 [0,11-0,59]), le taux de pepsine (médiane [25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> centiles] 195 [95-250] vs 251 [130-390],  $p=0,043$ ), la concentration bactérienne dans les aspirations trachéales (moyenne  $1,6 \pm 2,4$  versus  $3,1 \pm 3,7 \log_{10}$  cfu/mL) et le pourcentage de patients présentant une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) (10% vs 26%,  $p=0,032$ , OR [IC à 95%] 0,3 [0,11-0,84]) étaient significativement moins élevés dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle. Cependant, le score d'ischémie trachéale était similaire dans les deux groupes.

### *Conclusions*

1. Les variations de la  $P_{\text{bal}}$  sont fréquentes chez les patients intubés et ventilés en réanimation.

Les facteurs de risque liés au patient ne sont pas modifiables.

2. Le polyuréthane et la forme du ballonnet ne modifient pas la durée des souspressions et surpressions du ballonnet trachéal.

3. La régulation continue de la  $P_{\text{bal}}$  ne prévient pas la survenue d'ischémie trachéale, mais réduit la microinhalation du liquide gastrique, la concentration bactérienne trachéobronchique et le risque de PAVM.

## **ABSTRACT**

### *Hypothesis*

In spite of routine care of cuff pressure ( $P_{\text{cuff}}$ ) including manual regulation thrice a day using a manometer, underinflation and overinflation of tracheal cuff are probably common in critically ill patients. In that case, continuous regulation of  $P_{\text{cuff}}$  using a pneumatic device would allow preventing intubation-related complications such as microaspiration and tracheal ischemia.

### *Objectives*

1. To determine incidence of and risk factors for underinflation and overinflation of tracheal cuff in critically ill patients.
2. To determine the impact of polyurethane and shape of tracheal cuff on variations of  $P_{\text{cuff}}$ .
3. To determine the impact of continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  on the incidence of intubation-related complications.

### *Methods and results*

Two prospective observational studies including 101, and 76 patients receiving mechanical ventilation through a tracheal tube with manual regulation of  $P_{\text{cuff}}$  were performed in order to address the first two objectives. The first study showed that only 18% of patients had continuously normal  $P_{\text{cuff}}$ . 54% and 73% of study patients developed underinflation and overinflation, respectively. No modifiable patient-related risk factor for underinflation or overinflation could be identified. The second study compared the impact of material and shape of tracheal cuff on variations in  $P_{\text{cuff}}$ . (26 PVC-cuffed, 22 cylindrical polyurethane-cuffed, and 28 tapered polyurethane-cuffed tracheal tubes). No significant difference was found in percentage of time with underinflation or overinflation of tracheal cuff.

Impact of continuous regulation of  $P_{\text{cuff}}$  on intubation-related complications:

1. A prospective randomized controlled study was performed in 12 piglets intubated and mechanically ventilated for 48 h. Animals were randomized to manual control of  $P_{\text{cuff}}$  (n=6) or to continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  using a pneumatic device (n=6).  $P_{\text{cuff}}$ , and time spent with overinflation of tracheal cuff were significantly lower in piglets with the pneumatic device than in controls. Histological examination showed no significant difference in tracheal lesions between animals with and without the pneumatic device.

2. A prospective randomized controlled study was conducted to determine the impact of continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  on microaspiration of gastric contents. Patients were randomly allocated to continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  using a pneumatic device (intervention group, n=61) or routine care of  $P_{\text{cuff}}$  (control group, n=61). Pepsin was quantitatively measured in all tracheal aspirates during the 48 h following randomization. The pneumatic device was efficient in controlling  $P_{\text{cuff}}$ . The percentage of patients with abundant microaspiration (18% vs 46%,  $P=0.002$ , OR [95% CI] 0.25 [0.11-0.59]), pepsin level (median [Interquartile range] 195 [95-250] vs 251 [130-390],  $p = 0.043$ ), tracheobronchial bacterial concentration (mean $\pm$ SD 1,6 $\pm$ 2,4 versus 3,1 $\pm$ 3,7  $\log_{10}$  cfu/mL) and VAP rate (9.8% vs. 26.2%,  $p = 0.032$ , 0.30 [0.11-0.84]) were significantly lower in the intervention group compared with control group. However, no significant difference was found in tracheal ischemia score between the two groups.

## Conclusions

1. Variations in  $P_{\text{cuff}}$  are common in intubated critically ill patients. Their patient-related risk factors are not modifiable.
2. Polyurethane and cuff shape does not impact duration of overinflation and underinflation of tracheal cuff.

3. Continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  does not prevent ischemic tracheal lesions. However, continuous control of  $P_{\text{cuff}}$  reduces microaspiration of gastric contents, tracheobronchial bacterial colonization and might be helpful in preventing VAP.

# **1. INTRODUCTION**

## **1.1. GENERALITES:**

L'intubation trachéale a été introduite en réanimation dans les années 1950 lors de l'épidémie de poliomyélite observée en Europe à cette époque. Elle a remplacé progressivement la trachéotomie première. L'intubation est une technique de base de la réanimation permettant une connexion étanche avec la trachée en vue d'effectuer une ventilation artificielle par insufflation. Cette technique permet également de libérer une voie aérienne obstruée et de protéger les voies aériennes contre l'inhalation des sécrétions en amont du ballonnet trachéal. Elle a souvent un rôle salvateur en restaurant les échanges gazeux et en particulier l'oxygénation (1).

Alors que l'intubation trachéale est extrêmement fréquente en réanimation, de nombreuses complications sont possibles. Ces complications peuvent être divisées en complications immédiates et tardives. Certaines complications immédiates peuvent menacer le pronostic vital, telles que l'arrêt cardiocirculatoire, le collapsus sévère, les troubles du rythme cardiaque (2). Les complications tardives comportent les microinhalations, qui pourraient se compliquer de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) et les lésions ischémiques laryngotrachéales. Seules les microinhalations et les lésions ischémiques trachéales seront discutées dans ce travail.

## **1.2. MICROINHALATIONS CHEZ LE PATIENT INTUBE:**

### **1.2.1. Définition de la microinhalation:**

La microinhalation est définie par la progression insidieuse des sécrétions accumulées en amont du ballonnet trachéal vers les voies respiratoires inférieures (3). Cette microinhalation est classiquement opposée à l'inhalation macroscopique, qui pourrait survenir en cas de vomissements chez un patient inconscient et non intubé (4). Chez le patient de réanimation, l'inhalation macroscopique est définie par l'inhalation du contenu gastrique vers

les voies respiratoires inférieures, confirmée par un témoin ou par la présence d'aliments dans l'arbre trachéobronchique. Le ballonnet de la sonde d'intubation correctement gonflé protège, du moins en partie, les voies respiratoires inférieures de l'inhalation macroscopique en cas de vomissements. Les facteurs de risque de microinhalations et d'inhalation macroscopique chez le patient intubé sont probablement identiques. Par contre, la sévérité des conséquences immédiates de ces événements est différente. Le diagnostic d'inhalation macroscopique chez le patient intubé recevant une alimentation entérale est difficile à établir en raison de la difficulté à différencier l'aspect du liquide d'alimentation entérale de celui des sécrétions trachéobronchiques purulentes.

### **1.2.2. Incidence des microinhalations chez le patient intubé:**

Peu d'études se sont intéressées à l'incidence de l'inhalation macroscopique ou des microinhalations chez le patient intubé en réanimation. Une étude rétrospective a été réalisée auprès de 185.358 patients nécessitant une intubation et une anesthésie de courte durée en vue d'une intervention chirurgicale. 89 inhalations macroscopiques ont été identifiées, représentant 4,7 inhalations pour 10.000 patients. Il convient de noter que ces inhalations ont été compliquées par une pneumopathie d'inhalation dans 47% des cas (5). Une autre étude réalisée auprès de 60 patients polytraumatisés a retrouvé une incidence d'inhalation macroscopique de 11.7% (6). Alors que la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation était plus longue chez les patients ayant présenté une inhalation que chez ceux qui n'en ont pas présenté, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'incidence de pneumopathie ultérieure. Seuls 67% des patients ayant présenté une inhalation et 72% de ceux qui n'en ont pas présenté recevaient une ventilation mécanique avant l'inhalation. La relation entre l'intubation et l'inhalation macroscopique ultérieure n'a pas été étudiée par les auteurs. Une autre étude s'intéressant aux complications survenant immédiatement après l'intubation a rapporté une incidence de 8% d'inhalation macroscopique

(7). A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'inhalation macroscopique chez le patient intubé de manière prolongée, probablement en raison des difficultés à porter le diagnostic. Dans ce travail, seules les microinhalations seront étudiées.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de différentes méthodes de prévention des microinhalations (8,9,10,11,12,13). Selon les résultats de ces études, l'incidence des microinhalations varie de 4% à 100% chez les patients intubés. Cependant, le nombre des patients inclus dans ces études était réduit et les méthodes diagnostiques étaient différentes. Une étude récente prospective observationnelle a été réalisée afin de déterminer l'incidence des microinhalations du liquide gastrique (14). 360 patients nécessitant une intubation et une ventilation mécanique et recevant une alimentation entérale par sonde gastrique ont été inclus. La pepsine, marqueur de microinhalation du liquide gastrique, a été mesurée de manière semi-quantitative dans toutes les aspirations trachéales réalisées pendant les quatre jours suivant l'inclusion (n=6000). 31% de ces aspirations étaient positives pour la pepsine et au moins une aspiration trachéale positive a été retrouvée chez 320 (88.9%) patients. L'incidence des microinhalations a probablement été sous-estimée, puisque la pepsine ne permet pas de diagnostiquer les microinhalations des sécrétions oropharyngées ne provenant pas de l'estomac, notamment chez les patients ne présentant pas de reflux gastrooesophagien.

### **1.2.3. Physiopathologie des PAVM et rôle des microinhalations**

La microinhalation des sécrétions oropharyngées et du contenu gastrique représente le mécanisme principalement impliqué dans la physiopathologie des PAVM. La cavité buccale, le nez, les sinus maxillaires, le pharynx et l'estomac sont les cibles d'une colonisation rapide après l'intubation. La flore oropharyngée est remplacée par des microorganismes sensibles aux antibiotiques pendant les premiers jours suivant l'intubation, puis ces microorganismes sont souvent remplacés à leur tour par des bactéries multirésistantes, en particulier chez les patients recevant de manière prolongée une antibiothérapie à large spectre (15).

### 1.2.3.1. Rôle de l'oropharynx

La muqueuse orale résiste à la colonisation bactérienne grâce à différents mécanismes de défense naturelle. Dans une étude réalisée chez des volontaires sains, Laforce et col. (16) ont constaté que 3 heures après un gargarisme avec un liquide contenant  $10^8$  cfu de bacilles à Gram négatif, la culture quantitative retrouvait moins de 1% de l'inoculum bactérien initial. Les bactéries présentant des propriétés adhésives résistaient mieux aux mécanismes de défense que celles qui ne possédaient pas ces propriétés. Les cellules épithéliales jouent un rôle important dans la prévention de la formation de biofilm regroupant les bactéries dans l'oropharynx. La flore bactérienne oropharyngée, composée de plus de 300 bactéries aérobies et anaérobies, protège également la cavité oropharyngée de la colonisation par d'autres microorganismes (17).

Plusieurs études réalisées auprès de personnes âgées et de patients atteints de cancer ont souligné un lien entre la mauvaise hygiène buccodentaire, la colonisation buccale et la survenue de pneumonie. D'autres études réalisées chez des patients dénutris ou atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont démontré que le risque d'infections bronchopulmonaires était plus élevé en cas de présence d'une pathologie parodontale (18,19). La colonisation oropharyngée survient très rapidement chez les patients de réanimation. Des études observationnelles ont démontré qu'au moins 20% des patients admis en réanimation présentaient des modifications de la flore pharyngée, essentiellement acquises pendant leur séjour à l'hôpital avant transfert en réanimation. Ce pourcentage augmentait à 60% après quelques jours en réanimation sans soins oropharyngés rigoureux jusqu'à atteindre 90% au dixième jour d'hospitalisation en réanimation (20,21,22).

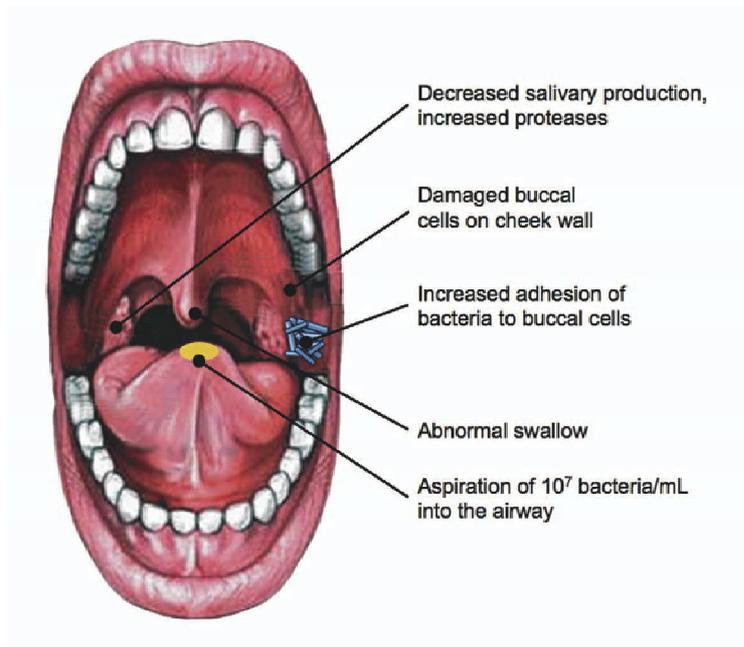
Le débit salivaire et ses propriétés chimiques, l'humidité buccale, les membranes des cellules muqueuses, les surfaces dentaires et les bactéries anaérobies constituant un biofilm

protecteur sont impliqués dans la prévention de la colonisation oropharyngée. Le rôle respectif de chacun de ces mécanismes est impossible à préciser, puisqu'ils sont tous perturbés, voire abolis, chez les patients de réanimation (17).

La réduction du débit salivaire a été démontrée chez les patients souffrant de déshydratation, d'hypovolémie ou d'insuffisance cardiaque (23). Cette diminution provoque une dessiccation et une xérostomie pouvant conduire jusqu'à une symptomatologie d'un syndrome sec acquis ou d'un syndrome de Sjögren chez certains patients. Ceci est favorisé par l'ouverture permanente de la bouche du fait de la sonde d'intubation et/ou de la sonde gastrique et des instruments de fixation de ces sondes. La perte de la perméabilité nasale provoquée par la ventilation mécanique et les lésions muqueuses mécaniques provoquées par la sonde d'intubation et la sonde gastrique favorisent également la dessiccation du pharynx postérieur.

Les caractéristiques chimiques de la salive sont modifiées chez le patient de réanimation, avec une diminution des IgA, du lysozyme et de la fibronectine salivaire (24,25). La fibronectine joue un rôle essentiel dans les propriétés antiadhésives de la muqueuse orale via un effet biofilm couvrant les récepteurs bactériens des cellules épithéliales. Une destruction protéolytique de la fibronectine salivaire a été décrite chez les patients âgés recevant une alimentation entérale par sonde nasogastrique. Cette destruction est liée à la production d'élastase et d'enzymes protéolytiques par les leucocytes. Les effets antioxydants de la salive, provenant de la présence de myeloperoxydase et d'acide urique, pourraient également jouer un rôle protecteur contre la prolifération bactérienne. Une diminution importante de cette activité a été décrite chez les patients porteurs de BPCO et chez les grands fumeurs (26). D'autre part, il a été démontré que les nitrites provenant de la salive protégeaient l'estomac contre la prolifération bactérienne via la production d'oxydes nitriques (27). Ces données suggèrent un lien entre les modifications salivaires, la prolifération

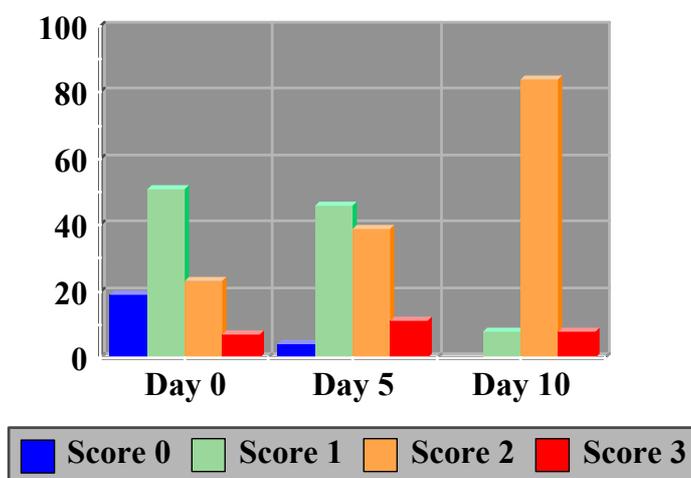
bactérienne gastrique et la pneumonie d'inhalation. Cependant, aucune étude n'a démontré jusqu'ici un lien entre les modifications salivaires et la survenue de PAVM.



**Figure 1. Modifications de la cavité oropharyngée favorisant la colonisation bactérienne chez le patient de réanimation (Référence 15).**

La plaque dentaire résulte d'un processus dynamique complexe qui associe les microorganismes rassemblés dans une matrice extracellulaire. Elle est impliquée dans la séquence de colonisation oropharyngée chez le patient de réanimation. Les microorganismes aérobies, anaérobies et filamenteux prolifèrent sur la surface dentaire, les tissus mous et les prothèses dentaires. Les bactéries constituent 70-80% de la partie solide et 1 mm<sup>3</sup> de cette plaque contient 10<sup>8</sup> bactéries de plus de 300 espèces aérobies et anaérobies différentes. La plaque dentaire prédomine au niveau de la surface dentaire sous et supragingivale et peut en recouvrir la totalité. La mauvaise hygiène buccodentaire et l'absence d'élimination mécanique sont les facteurs de risque principaux de prolifération et de colonisation de la plaque dentaire (28,29).

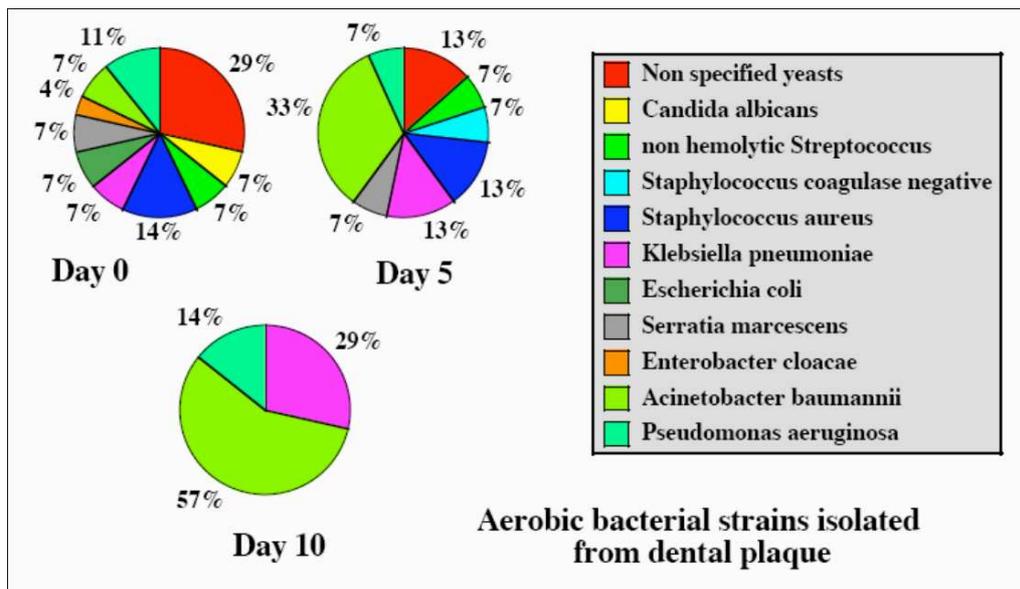
Une étude comparant 34 patients de réanimation à 25 contrôles recevant des soins à la faculté dentaire a démontré que la colonisation de la plaque dentaire était plus fréquente chez les patients de réanimation (62% versus 16%) (20). Une autre étude s'est intéressée à l'évolution de la plaque dentaire chez les patients de réanimation et à sa relation avec la survenue d'infections ultérieures (21). A l'admission, l'état dentaire général des 57 patients inclus était comparable à celui des contrôles du même âge. Le volume de la plaque dentaire a significativement augmenté pendant l'hospitalisation (21).



**Figure 2. Prolifération de la plaque dentaire chez le patient de réanimation. (Référence 17)**

*Le volume de la plaque dentaire a été évalué selon un score (0-3) à J0, J5 et J10.*

Une colonisation de la plaque dentaire a été retrouvée chez 40% des patients et chez 46% des patients hospitalisés plus de 10 jours. De plus, la colonisation de la plaque dentaire était prédictive de la survenue d'infections nosocomiales. La colonisation bactérienne de la plaque dentaire, de la salive et des aspirations trachéales était significativement corrélée. Chez ces patients de réanimation, les bactéries multirésistantes étaient prédominantes au niveau de la plaque dentaire après le dixième jour de ventilation mécanique (21).



**Figure 3. Modifications séquentielles de la flore bactérienne de la plaque dentaire chez les patients de réanimation. (Référence 17)**

*Les prélèvements de la plaque dentaire ont été réalisés à J0, J5 et J10. Une réduction importante de la diversité bactérienne est constatée. Les bactéries multirésistantes remplacent progressivement la flore bactérienne buccodentaire.*

Deux études ultérieures ont confirmé ces résultats et apporté une preuve supplémentaire de l'implication de la plaque dentaire et de l'oropharynx dans la physiopathologie des PAVM (30,31). Dans ces études, le typage moléculaire a confirmé que les souches bactériennes retrouvées dans la culture de la plaque dentaire étaient identiques à celles retrouvées dans le LBA des patients présentant une suspicion de PAVM.

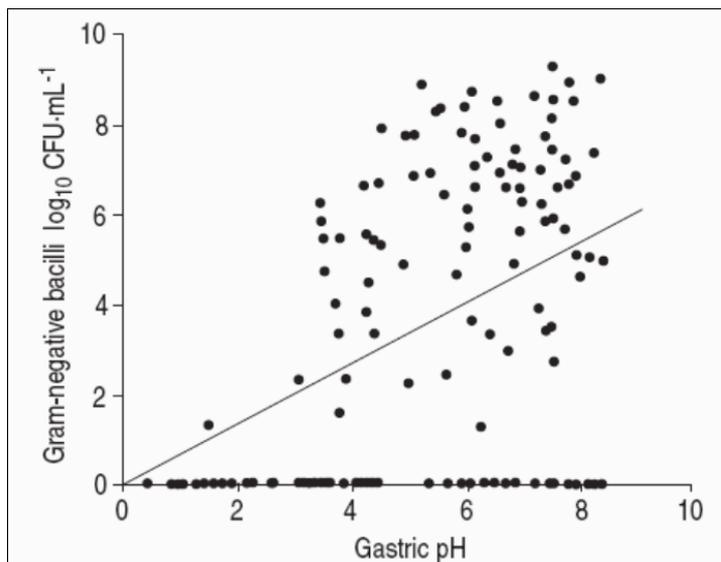
Les résultats des études randomisées ayant évalué l'effet des soins de bouche utilisant des solutés antiseptiques, tels que la chlorhexidine, l'iseganan ou le povidone iodine, sur la survenue de PAVM sont contradictoires (32,33,29,34,35,36,37,38). Une méta analyse récente de 11 études randomisées incluant 3242 patients recevant une ventilation mécanique a évalué l'impact d'une décontamination orale par antibiotique local ou antiseptique sur l'incidence de

PAVM et la mortalité (39). Les résultats indiquent que l'application orale d'antibiotiques ne modifiait pas le risque de PAVM (4 études incluant 1098 patients; risque relatif (RR) 0,69; IC à 95% 0,41-1,18). Par contre l'application orale d'antiseptiques était significativement associée à une réduction du risque de PAVM (7 études incluant 2144 patients; RR 0,56; IC à 95% 0,39-0,81). Aucune de ces méthodes de décontamination n'avait un effet significatif sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique ou celle du séjour en réanimation. Il est important de souligner l'hétérogénéité des populations étudiées, de même que celle des solutés antiseptiques, de la concentration, du site et de la technique d'application. Deux autres méta analyses se sont intéressées aux études randomisées évaluant l'efficacité la chlorhexidine 2% (2 études) ou de la chlorhexidine quelle que soit sa concentration (7 études) sur la survenue de PAVM (40,41). Ces études ont retrouvé des résultats similaires à ceux de la méta analyse précédente. La réduction significative de l'incidence des PAVM retrouvée par ces études représente un argument indirect en faveur du rôle important de la colonisation oropharyngée dans la physiopathologie des PAVM.

### **1.2.3.2. Rôle de l'estomac**

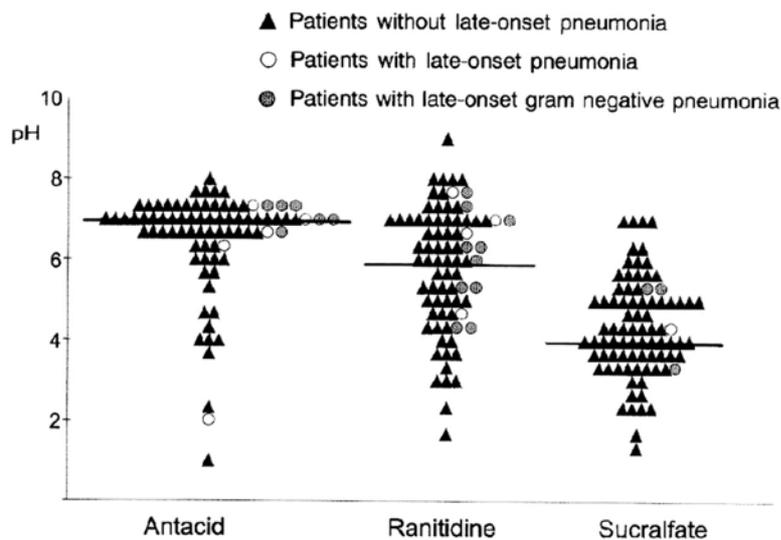
Le rôle de l'estomac dans la physiopathologie des infections bronchopulmonaires dépend des comorbidités et des traitements reçus par le patient (42). Chez le sujet sain, peu de bactéries arrivant à l'estomac survivent dans un liquide gastrique à un  $\text{pH} < 2$  en raison de la présence d'acide chlorhydrique. L'activité antibactérienne de l'acide chlorhydrique dans les sécrétions gastriques a été démontrée par Garrod et col. (43). Il existe quatre facteurs de risque bien connus de la colonisation gastrique: 1) altération de la sécrétion du liquide gastrique, 2) alcalinisation du liquide gastrique, 3) nutrition entérale, 4) présence de bilirubine. Quand le  $\text{pH}$  gastrique est  $\geq 4$  les microorganismes prolifèrent dans l'estomac, notamment chez le patient âgé ou en présence de dénutrition, d'achlorhydrie, d'iléus ou d'autres pathologies gastrointestinales (44).

Chez le patient de réanimation l'alcalinisation du liquide gastrique est liée à la diminution de la production intrinsèque d'acide ou à l'administration d'antiacides. Du Moulin et col. (45) et Donowitz et col. (46) ont été parmi les premiers à démontrer la relation entre l'alcalinisation gastrique et la prolifération bactérienne. Ces auteurs ont constaté que la concentration bactérienne gastrique augmentait significativement avec l'augmentation du pH gastrique.



**Figure 4** Corrélation entre le pH gastrique et la concentration bactérienne chez des patients de réanimation recevant des antiacides (Référence 45).

Cette corrélation a été confirmée par d'autres études. Prod'hom et col. (47) ont démontré que les patients recevant du sucralfate avaient un pH gastrique, une concentration bactérienne et une incidence de PAVM tardives significativement moins élevés que ceux recevant des antiacides et ceux recevant des anti-H<sub>2</sub>.



**Figure 5. Relation entre le pH gastrique et la survenue de PAVM tardive chez les patients recevant une prophylaxie de l'ulcère de stress (Référence 47).**

L'une des sources potentielles de la présence de bactéries dans l'estomac est la déglutition de salive contaminée par les bactéries présentes dans la cavité orale au niveau des gencives et de la plaque dentaire (48). L'alimentation entérale via une sonde naso ou orogastrique est fréquente chez les patients de réanimation. Les solutés de nutrition entérale ont un pH élevé favorisant la prolifération bactérienne dans l'estomac des patients recevant ces solutés. Pingelton et col. (49) ont démontré que 100% des 18 patients recevant une alimentation entérale sans antiacides avaient une colonisation bactérienne. Par contre, l'administration d'une alimentation entérale à base de solutés acidifiés a permis de réduire la colonisation bactérienne par rapport aux solutés non acidifiés (50). D'autre part, la colonisation bactérienne gastrique était significativement moins importante chez les patients recevant une alimentation entérale via une sonde jéjunale comparés à ceux la recevant via une sonde gastrique (51). Inglis et col. (52) ont démontré que la présence de bilirubine dans le liquide gastrique était le facteur de risque le plus important de présence de bacilles à Gram négatif dans ce liquide. La bilirubine provient du duodénum et sa présence dans l'estomac est

favorisée par la diminution de la motilité duodénale. Selon les auteurs, la colonisation gastrique pourrait être rétrograde et favorisée par un reflux duodénogastrique.

Plusieurs études utilisant le technétium 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ont confirmé que la microinhalation du liquide gastrique est fréquente chez les patients de réanimation intubés, ventilés et recevant une alimentation entérale (53,54,13,12). Cependant le rôle des microinhalations du liquide gastrique dans la survenue ultérieure de PAVM est controversé. Dans une étude réalisée chez des patients de réanimation intubés et ventilés, la colonisation trachéale a été précédée par une colonisation gastrique dans 48% (12/25) des cas (55). Une autre étude a retrouvé une origine gastrique possible des PAVM chez 50% des 31 patients inclus (56). Torres et col. (57) ont réalisé une étude observationnelle afin de déterminer le rôle de l'estomac dans la survenue de PAVM. 36 des 63 patients ont développé une PAVM. Les microorganismes isolés dans l'estomac et dans le LBA étaient concordants 3 fois plus fréquemment dans le groupe PAVM que dans le groupe contrôle. Prod'hom et col. (47) ont conduit une étude randomisée pour déterminer l'impact de la prophylaxie de l'ulcère de stress (sucralfate, antiacides ou ranitidine) sur la survenue de PAVM. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative concernant l'incidence des PAVM précoces. Par contre l'incidence de PAVM tardives était significativement moins élevée dans le groupe sucralfate comparé aux deux autres groupes. De plus, le typage moléculaire des souches bactériennes gastriques et de celles responsables des PAVM a démontré que chez 84% des patients présentant une PAVM tardive à bacilles à Gram négatif ces souches étaient identiques. Les études randomisées sur la décontamination digestive sélective ou sur la prophylaxie de l'ulcère de stress chez les patients de réanimation apportent des preuves indirectes quant au rôle de l'estomac dans la physiopathologie des PAVM (58). Plusieurs de ces études ont démontré que la décontamination gastrique ou l'absence d'alcalinisation comparée à l'alcalinisation permettaient de prévenir la survenue de PAVM probablement par le biais d'une réduction de

la prolifération bactérienne dans l'estomac. De plus, plusieurs études observationnelles ont démontré que la nutrition entérale ou le décubitus dorsal strict comparé à la position demi assise étaient des facteurs de risque de survenue de PAVM (31,59,60,61,62).

Une autre preuve indirecte du rôle de l'estomac dans la physiopathologie de la PAVM a été apportée par une étude randomisée portant sur 86 patients qui a évalué l'impact du décubitus dorsal strict versus la position demi assise sur la survenue de PAVM. Le décubitus dorsal strict était associé à une augmentation significative de l'incidence de PAVM confirmée par la microbiologie (23% vs 2%, OR [IC à 95%] 4 [2-31],  $p = 0,018$ ). Le décubitus dorsal (6,8 [1,7-26,7];  $p = 0,006$ ) et l'alimentation entérale (5,7 [1,5-22,8],  $p = 0,013$ ) étaient indépendamment associés à la survenue de PAVM (63). Une autre étude randomisée multicentrique incluant un plus grand nombre de patients ( $n = 221$ ) n'a pas permis de confirmer ces résultats (64). L'une des explications possibles est que la position souhaitée des patients n'a pas été obtenue puisque l'inclinaison de la tête du lit était à  $10^\circ$  à J1,  $16^\circ$  à J7 dans le groupe décubitus dorsal strict et à  $28^\circ$  à J1,  $22^\circ$  à J7 dans le groupe position semi assise.

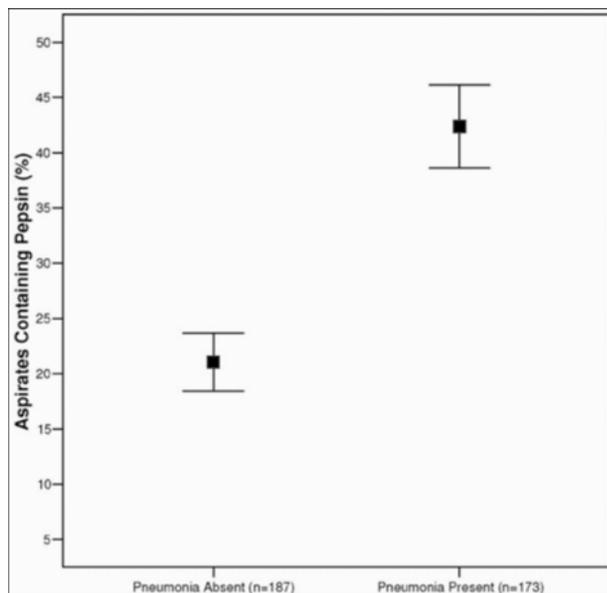
D'autres études n'ont pas permis de confirmer le rôle de l'estomac dans la physiopathologie de la PAVM. Dans une étude réalisée chez 40 patients de réanimation neurochirurgicale, le rôle de l'estomac a été confirmé chez un seul patient sur les 15 ayant présenté une pneumonie nosocomiale (65). Bonten et col. (66) ont réalisé une étude prospective chez 64 patients de réanimation intubés et ventilés. 14 épisodes de PAVM ont été diagnostiqués et les auteurs n'ont pas retrouvé de lien entre la colonisation gastrique et la survenue de PAVM. De plus, la colonisation initiale par *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp. était plus fréquente au niveau de la trachée qu'à celui de l'estomac. D'autres études du même groupe ont démontré que l'administration d'antibiotiques ou d'antiseptiques non absorbables au niveau oropharyngé était efficace dans la prévention des

PAVM (67,68,69). Cependant une action de décontamination gastrique résultant de l'ingestion de ces produits ne peut être exclue dans ces études. Garrouste-Orgeas et col. (31) ont réalisé une étude prospective portant sur 86 patients afin de déterminer le rôle de la colonisation gastrique ou oropharyngée dans la survenue de PAVM. La colonisation oropharyngée et gastrique a été recherchée à l'admission, puis deux fois par semaine, avec typage moléculaire de toutes les souches isolées. 31 PAVM ont été diagnostiquées par LBA. La PAVM était précédée par une colonisation oropharyngée ou gastrique par la même souche bactérienne chez 47% et 19% des patients respectivement. Une méta analyse des études randomisées évaluant les effets de la prophylaxie de l'ulcère de stress sur la survenue de PAVM, incluant 1198 patients, a conclu que cette prophylaxie par des médicaments qui augmentent le pH gastrique ne modifie pas le risque de survenue de PAVM comparée au placebo ou aux médicaments qui ne modifient pas le pH gastrique (70).

Toutes les études discutées ci-dessus ont des limites importantes en raison du faible nombre de patients inclus, de l'absence d'information sur l'alimentation entérale dans certaines études, de l'absence de typage moléculaire et de l'absence de prélèvements de dépistage quotidiens. De plus, la majorité de ces études n'étaient pas réalisées en vue de déterminer le rôle de l'estomac dans la physiopathologie des PAVM (66). Alors que ce rôle dans la physiopathologie des PAVM est controversé, il est probable que son importance varie en fonction de la population étudiée (71).

Dans l'étude observationnelle récente de Metheny et col. (14), le rôle de l'estomac dans la physiopathologie des PAVM semble se confirmer. 360 patients nécessitant une intubation et une ventilation mécanique et recevant une alimentation entérale par sonde gastrique ont été inclus et la pepsine a été mesurée dans toutes les aspirations trachéales réalisées pendant les quatre jours suivant l'inclusion (6000 au total). Les patients ayant

développé une PAVM présentait significativement plus d'aspirations trachéales contenant de la pepsine que ceux qui n'en ont pas développé (41% versus 21%,  $p < 0.001$ ).



**Figure 6. Pourcentage des aspirations trachéales contenant de la pepsine chez les patients avec ou sans PAVM (Référence 14).**

La microinhalation fréquente du liquide gastrique (définie par la présence de pepsine dans  $>25\%$  des aspirations trachéales) était indépendamment associée à la survenue ultérieure de PAVM (OR [IC à 95%] 4,2 [2,7-6,7]), de même que la curarisation (2,7 [1,6-4,5]) et la sédation profonde (2,3 [1,3-4,1]). Deux limites importantes de cette étude doivent être soulignées. D'une part, l'absence d'évaluation des microinhalations des sécrétions oropharyngées. Il est probable que les patients qui ont présenté des microinhalations abondantes du liquide gastrique aient également présenté des microinhalations des sécrétions oropharyngées. Il est donc impossible d'imputer la survenue de PAVM aux seules microinhalations du liquide gastrique et le rôle des autres sources ne peut être écarté. D'autre part, le diagnostic de PAVM était porté sur un score CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)  $\geq 6$  et la confirmation microbiologique n'a pas été systématique. Bien qu'il existait une bonne corrélation ( $p < 0,001$ ) entre le score CPIS et le résultat du LBA dans le sous groupe de

patients ayant pu bénéficier de cette examen, d'autres études ont démontré que la performance diagnostique du CPIS n'était pas optimale (72).

### **1.2.3.3. Rôle des sinus maxillaires**

La sinusite maxillaire est fréquente chez le patient intubé (73). Dans une étude portant sur 300 patients de réanimation ayant bénéficié d'un scanner hebdomadaire, l'incidence de sinusite maxillaire était de 20% à J8 et de 40% à J15 (74). Une sinusite nosocomiale est définie par l'existence d'un niveau hydroaérique ou d'une opacification du sinus, la présence d'aspiration sinusienne purulente avec une culture égale ou supérieure à  $10^3$  cfu/ml, chez un patient sous ventilation mécanique avec intubation endotrachéale depuis au moins 48 heures (73). Ainsi, le diagnostic de sinusite nosocomiale est basé sur l'isolement de microorganismes par culture de produits purulents obtenus par ponction de la cavité sinusienne. Cette ponction de sinus maxillaire est conditionnée par la présence d'une sinusite maxillaire radiologique. L'essentiel de la démarche diagnostique consiste à mettre en évidence une sinusite maxillaire radiologique. L'examen le plus fiable et le plus performant est le scanner, qui permet de confirmer ce diagnostic en visualisant un niveau hydroaérique ou un comblement de la cavité maxillaire ou d'exclure ce diagnostic lorsque le sinus est normal ou qu'il existe un épaissement muqueux (75). Néanmoins sa réalisation nécessite le transport du patient dans le service de radiologie, ce qui n'est pas sans inconvénient, surtout chez les patients les plus graves (76). De plus, le transport du patient de réanimation est un facteur de risque bien connu de PAVM (77,78). Des études récentes ont montré que l'échographie des sinus avait une bonne performance diagnostique comparée au scanner (79,80). Cet examen est réalisable au lit du malade et facilement reproductible (81).

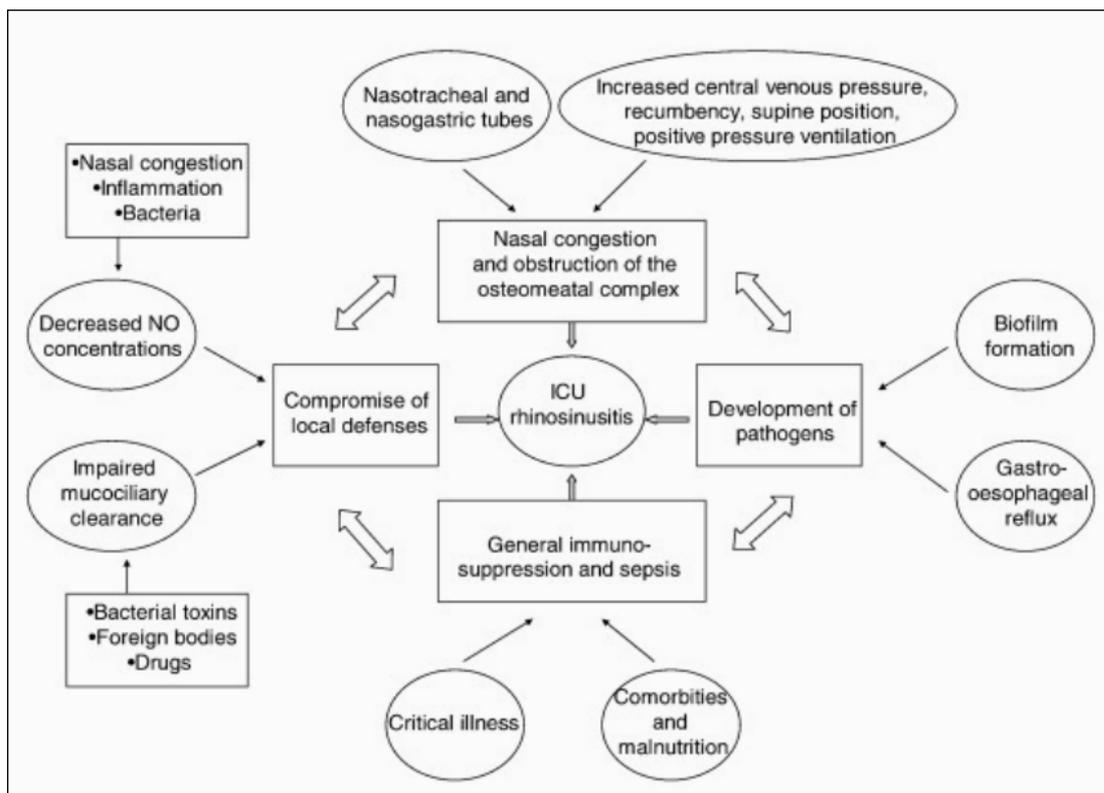
Plusieurs facteurs jouent un rôle important dans la physiopathologie de la sinusite nosocomiale chez le patient de réanimation. La diminution de la perméabilité nasale et l'obstruction du complexe osteometeal sont favorisées par la présence de corps étrangers

comme la sonde trachéale et la sonde gastrique (82). Ces corps étrangers compriment le complexe ostéoméatal, obstruent l'orifice sinusal, favorisent l'apparition d'inflammation et d'œdème de la muqueuse nasale et génèrent une augmentation des sécrétions nasales avec des modifications de la composition du mucus. La présence de corps étrangers dans la cavité nasale n'est pas le seul mécanisme favorisant la survenue de sinusite chez le patient de réanimation, comme en témoigne la survenue de sinusite maxillaire chez un pourcentage important des patients de réanimation équipés de sondes trachéale et gastrique par voie orale et n'ayant pas de corps étrangers par voie nasale (83,84). Les autres facteurs impliqués dans l'apparition d'œdème de la muqueuse sont l'élévation de la pression veineuse centrale, la ventilation mécanique et la position allongée (85,86). Ces éléments réduisent la ventilation de la cavité sinusale et le débit sanguin muqueux et génèrent une hypoxie locale.

La diminution de la perméabilité nasale altère l'activité mucociliaire et la concentration en monoxyde d'azote (NO) (87,88,89). Ce dernier se comporte comme un messager stimulant l'épithélium cilié en réponse aux différents médiateurs. La diminution importante de la production endogène de NO réduit l'activité ciliaire épithéliale et favorise ainsi l'accumulation de mucus et la surinfection. De plus, cette diminution de production de NO pourrait favoriser une vasoconstriction locale et une agrégation plaquettaire intravasculaire. Ces deux facteurs tendent à altérer la circulation muqueuse locale et à empêcher les mécanismes de défense locale contre l'infection (90). Par ailleurs, le NO est considéré comme un inhibiteur de la croissance bactérienne et un inhibiteur endogène de la production de mucus (91,92). La présence d'inflammation de la muqueuse sinusale sans réelle infection semble suffisante pour diminuer de manière importante la production de NO par l'inhibition de l'expression de la NO synthase (88,89).

La clairance mucociliaire est un mécanisme de défense important au niveau de l'appareil respiratoire. La diminution des battements ciliaires, l'altération de la coordination

de l'activité ciliaire, de la densité et de la longueur des cils, du fluide periciliaire et des caractéristiques du mucus prédisposent à la colonisation bactérienne (93,94,95). La présence de corps étrangers et d'anomalies muqueuses au niveau de la cavité nasale provoque des modifications du transport du mucus dépendant de l'état de l'épithélium, de la couverture mucociliaire et de la viscosité du mucus (96,97). Une perte significative des cellules ciliées de la muqueuse nasale et une interruption du débit mucociliaire normal apparaissent rapidement après exposition aux toxines bactériennes (98). *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *P. aeruginosa*. secrètent ce type de toxines (99). De plus, les neutrophiles rassemblés au site d'infections purulentes produisent une elastase directement toxique pour l'épithélium respiratoire (96).



**Figure 7. Mécanismes impliqués dans la physiopathologie des sinusites maxillaires chez le patient intubé (Référence 82).**

Quatre études randomisées ont évalué l'impact de la position nasale comparée à la position orale de la sonde trachéale et de la sonde gastrique sur la survenue de sinusite maxillaire chez le patient de réanimation. La première, incluant 111 patients, a montré une incidence de sinusite maxillaire significativement plus élevée chez les patients intubés par voie nasale que chez ceux intubés par voie orale (43% vs 2%,  $p < 0,001$ ) (100). Cependant, le diagnostic de sinusite a été réalisé sur une radiographie faite au lit du malade. De plus, tous les patients avaient une sonde gastrique par voie nasale. La deuxième étude incluant 68 patients a retrouvé un résultat similaire (69% vs 47%,  $p < 0,05$ ) (101). Mais là encore le diagnostic radiologique a été fait sur une radiographie réalisée au lit du patient. La troisième étude incluant 40 patients a retrouvé une différence significative dans l'incidence de sinusite maxillaire en faveur de la voie orale (95% vs 22%,  $p = 0,001$ ) (84). Dans cette étude le diagnostic radiologique a été porté sur un scanner réalisé à l'inclusion, puis de manière hebdomadaire. De plus, la sonde gastrique a été posée par la même voie que la sonde d'intubation. La quatrième étude incluant 300 patients n'a pas montré de différence significative dans l'incidence des sinusites entre les deux groupes (30% vs 21%,  $p = 0,08$ ) (74). Cependant, l'absence de scanner des sinus à l'inclusion ne permet pas d'affirmer que toutes ces sinusites étaient acquises sous ventilation mécanique et de conclure de manière définitive.

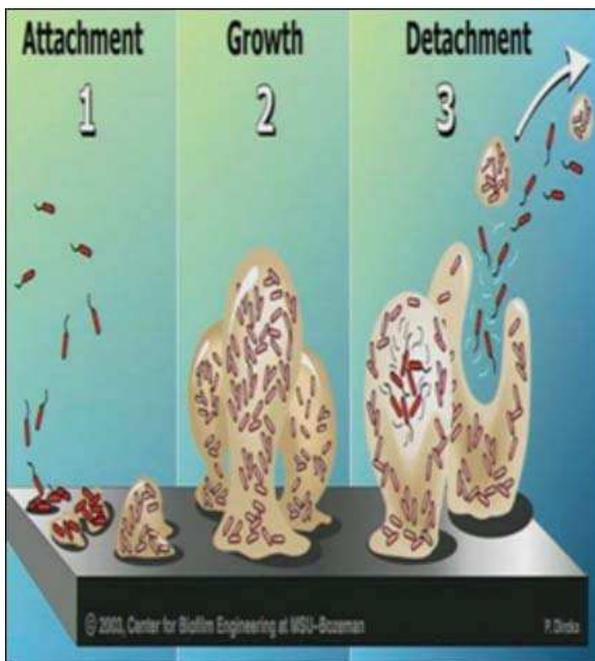
La sinusite maxillaire a été identifiée comme facteur de risque de PAVM par plusieurs études (74,102,100,90,103,104). Dans ces études les microorganismes responsables de sinusites et de PAVM étaient souvent identiques. Cependant, à notre connaissance aucune de ces études n'a utilisé le typage moléculaire pour confirmer la similarité des microorganismes. De plus, la présence des deux infections aux mêmes microorganismes ne prouve pas le lien causal. Holzapfel et col. ont réalisé une étude randomisée portant sur 399 patients intubés par voie nasale, afin d'évaluer l'intérêt de la recherche systématique de sinusite maxillaire par un scanner et le traitement de cette dernière sur la survenue de PAVM ultérieure (105). La

réalisation systématique d'un scanner était associée à une réduction significative de l'incidence de PAVM (34% vs 47%,  $p=0.03$ , RR 0.71 [IC à 95% 0.52-0.97]).

#### **1.2.3.4. Rôle du biofilm de la sonde d'intubation**

Dans la nature, les bactéries se développent sur des surfaces abiotiques en formant des biofilms adhérents, où elles sont englobées dans une matrice protectrice d'exopolysaccharides appelée glycocalyx (106,107). Une fois ce biofilm formé, les bactéries se trouvent protégées des défenses immunitaires et des antibiotiques. Les biofilms bactériens sont impliqués dans de très nombreuses infections chez l'homme, en particulier celles survenant à la suite de l'insertion d'un corps étranger comme un cathéter central, une sonde vésicale, une prothèse articulaire ou une sonde d'intubation (108,109). La formation du biofilm implique dans un premier temps l'adsorption des bactéries et leur adhésion à la surface du matériau, puis leur multiplication et la production d'exopolysaccharides (110). Les formes sessiles des bactéries englobées dans le biofilm donnent des formes motiles pouvant quitter le biofilm et envahir l'environnement (108). Chez le patient de réanimation recevant une ventilation mécanique au moyen d'une sonde trachéale, des fragments du biofilm bactérien formé sur la surface de cette sonde se détachent. Le débit de la ventilation mécanique favorise la progression de ces fragments vers les voies respiratoires inférieures, qui deviennent colonisées aux bactéries contenues dans le biofilm de la sonde d'intubation (106). Parmi les espèces bactériennes découvertes dans le biofilm de la sonde d'intubation, certaines ont une faible pathogénécité telles que *Staphylococcus epidermidis* et *Candida albicans*. Par contre *P. aeruginosa*, l'une des bactéries le plus souvent retrouvées chez les patients présentant une PAVM, est souvent retrouvé dans le biofilm de la sonde d'intubation (111). Les flagelles jouent un rôle important dans l'attachement de *P. aeruginosa* aux surfaces abiotiques pendant la phase initiale de formation du biofilm. D'autre part, les pilli de type IV aident à la formation de microcolonies de ces bactéries. O'Toole et col. ont démontré que l'incapacité de former ces microcolonies

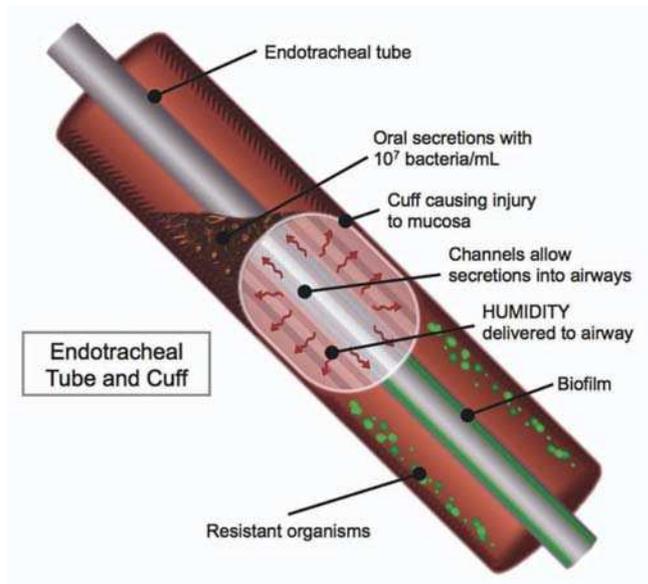
par *P. aeruginosa* était associée à l'impossibilité de former un biofilm (112). Une fois les microcolonies formées, les bactéries doivent subir un processus de maturation pour former un biofilm différencié (108). Les bactéries secrètent des phéromones afin de déterminer si la quantité bactérienne est suffisante pour exprimer un certain phénotype (quorum sensing) (113). Si cette étape est réussie, les microcolonies sont différenciées en un biofilm structuré épais et résistant.



**Figure 8. Etapes de la formation du biofilm.**

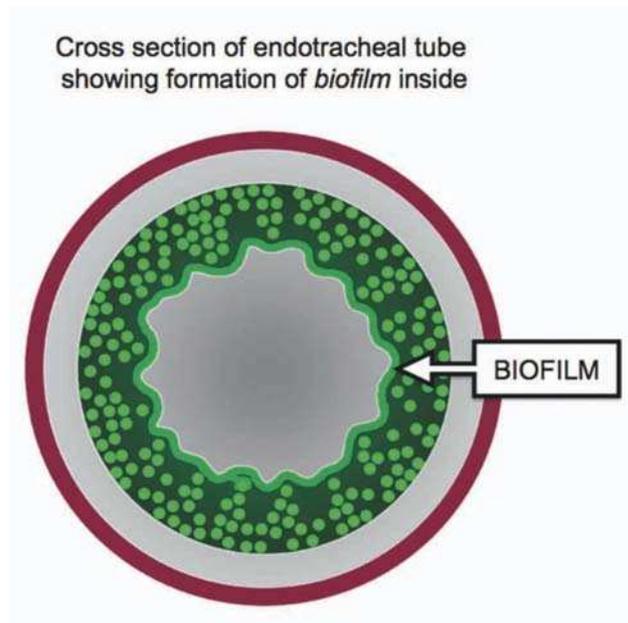
Les bactéries encastées dans le biofilm de la sonde d'intubation sont plus résistantes aux antibiotiques. L'intérieur de la sonde d'intubation est quasiment dépourvu de mécanismes de défense naturelle. L'analyse au microscope électronique du biofilm de la sonde d'intubation a montré la présence de leucocytes neutrophiles. Cependant, la signification de cette présence n'est pas claire et peut être simplement liée à des phénomènes de migration par la toux ou les aspirations trachéales (114). Le biofilm protège physiquement les formes sessiles des bactéries de l'action des antibiotiques (115,116,117). De plus, les bactéries sous formes sessiles ralentissent leur croissance. Certains chercheurs ont même suggéré que les

bactéries pourraient adopter un phénotype distinct permettant la croissance sur les surfaces inertes (118,119,120,121).



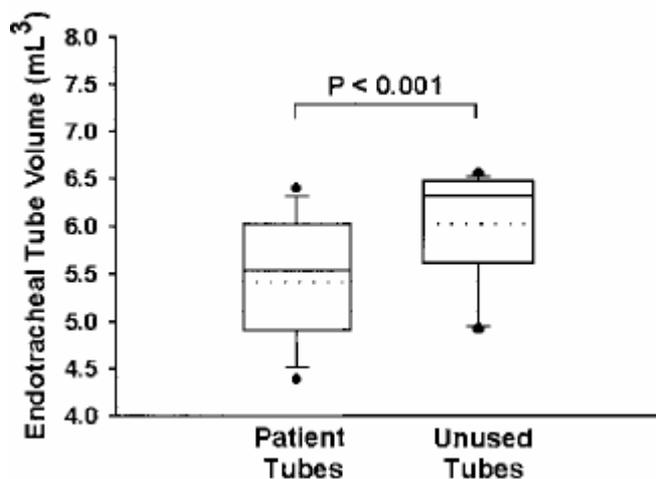
**Figure 9. Le biofilm de la sonde d'intubation joue un rôle important dans la progression des bactéries vers les voies respiratoire inférieures. (Référence 15)**

La première étude ayant démontré la présence de biofilm sur les sondes d'intubation trachéales a été réalisée par Sottile et col. (122). Ces auteurs ont étudié 25 sondes d'intubation provenant de patients intubés en réanimation pour une durée médiane de 9,2 j (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> centiles 1, 44). Un biofilm a été retrouvé sur toutes les sondes trachéales (confluent 84%, non confluent 16%). La culture bactérienne était positive pour 82% des sondes retrouvant *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus mirabilis* et *P. aeruginosa*. Trois études ultérieures portant sur 40, 29 et 50 sondes d'intubation ont retrouvé des résultats similaires (123,124,125). A noter que l'étude d'Ingelis a permis de préciser que le biofilm prédominait au niveau de l'extrémité distale de la sonde d'intubation par rapport à l'extrémité proximale (90 et 28% des sondes, respectivement) (124). Deux de ces études n'ont pas retrouvé de lien statistique entre la durée d'intubation et la taille du biofilm (123,124).



**Figure 10. Coupe horizontale montrant la formation du biofilm dans la sonde d'intubation. (Référence 15)**

Une étude prospective observationnelle, portant sur 101 patients nécessitant une intubation et une ventilation mécanique > 24 h, s'est intéressée au volume du biofilm de la sonde trachéale (126). Le volume du biofilm a été mesuré par réflectométrie acoustique réalisée sur l'extrémité distale (13 cm) de la sonde trachéale, puis comparé à celui d'une sonde trachéale neuve de la même taille. La durée de ventilation mécanique moyenne  $\pm$  SD était de  $4,7 \pm 2,6$  j. Le volume des sondes d'intubation utilisées était significativement réduit par rapport à celui des sondes neuves (moyenne  $\pm$  SD  $5,4 \pm 0,7$  vs  $6 \pm 0,6$  mL,  $p < 0,001$ ). Le pourcentage de différence de volume était de 9.8% en médiane (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> centiles 0, 45%). L'augmentation ce pourcentage était significativement corrélée à la durée de ventilation mécanique ( $r^2 = 0,766$ ,  $p < 0,001$ ).



**Figure 11. Comparaison du volume des sondes d'intubation utilisées avec les sondes neuves (Référence 126).**

Feldman et col. (127) ont étudié la séquence de formation du biofilm de la sonde trachéale chez 10 patients de réanimation. Des cultures des sécrétions oropharyngées, du liquide gastrique, des aspirations réalisées au niveau de la sonde trachéale et des aspirations trachéales ont été réalisées. L'apparition de microorganismes au niveau des voies respiratoires inférieures a précédé leur apparition au niveau de la sonde trachéale. Ces données suggèrent que la séquence de colonisation est oropharynx, voies respiratoires, puis sonde trachéale et que le biofilm de la sonde trachéale joue un rôle mineur dans la physiopathologie de la colonisation des voies respiratoires inférieures, du moins dans la première infection bronchopulmonaire. Cette hypothèse est également supportée par la prédominance du biofilm au niveau de l'extrémité distale de la sonde trachéale (127,114). Le biofilm de la sonde trachéale pourrait ainsi jouer un rôle dans la récurrence des PAVM, notamment à *P. aeruginosa* (106).

Deux études réalisées *in vitro* ont démontré que les bactéries pouvaient se détacher du biofilm de la sonde trachéale pour ensemercer les voies respiratoires inférieures (123,124). Ces études ont démontré que des fragments du biofilm pouvaient être propulsés par la

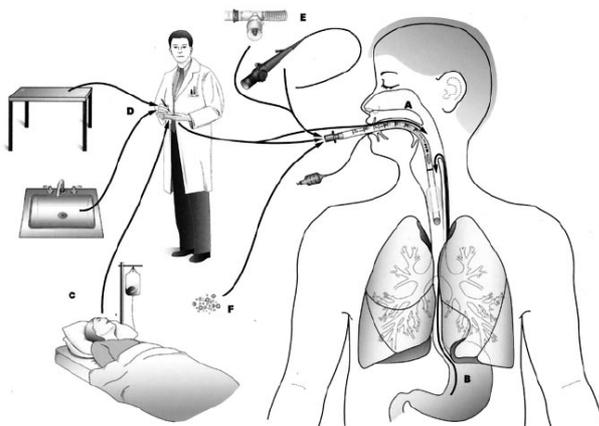
ventilation mécanique plusieurs centimètres en aval de la sonde trachéale. Une étude récente utilisant l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (EGGD) a évalué la population bactérienne contenue dans le biofilm de 24 sondes d'intubation provenant de 20 patients (128). La culture du biofilm a retrouvé  $1.4 \times 10^7$  cfu/cm<sup>2</sup> en moyenne, la PCR recherchant des espèces bactériennes spécifiques a identifié des bactéries provenant de la cavité orale, telles que *Streptococcus mutans* (n = 5) et *Porphyromonas gingivalis* (n = 5). L'EGGD a révélé la présence de bandes complexes variant entre 3 et 22 par sonde d'intubation (moyenne 6) et une diversité marquée au sein de chaque sonde. Le nombre de bandes détectées en EGGD n'était pas corrélé à la culture bactérienne, ni à la durée d'intubation.

Peu d'études se sont intéressées à la relation entre la formation de biofilm au niveau de la sonde trachéale et la survenue de PAVM. Deux études portant sur un faible nombre de patients ont retrouvé des résultats contradictoires (122,125). Dans ces études le typage moléculaire n'a pas été réalisé sur les souches bactériennes isolées du biofilm et sur celles responsables des épisodes de PAVM. Adair et col. (111) ont réalisé une étude cas témoins portant sur 40 patients de réanimation (20 cas ayant présenté une PAVM et 20 témoins sans PAVM). Un typage moléculaire a été réalisé sur les souches bactériennes isolées dans le biofilm des sondes d'intubation et sur celles isolées dans les sécrétions respiratoires. Alors que 70% des souches étaient identiques chez les patients présentant une PAVM, aucune similarité des souches bactériennes n'a été retrouvée chez les patients qui n'avaient pas de PAVM. Cependant, cette étude ne permet pas de déterminer si les bactéries retrouvées au niveau du biofilm étaient responsables de la survenue de PAVM ou si elles provenaient tout simplement des voies respiratoires inférieures lors des efforts de toux et des bronchoaspirations.

### 1.2.3.5. Autres sources de PAVM

Des épidémies de PAVM provenant de fibroscopes ou de matériels de ventilation contaminés ont été rapportées. Par exemple, Takigawa et col. (129) ont rapporté 16 épisodes de pneumonies acquises à l'hôpital liés à une contamination des réservoirs d'aérosols par *Burkholderia cepacia*. Srinivassan et col. (130) ont rapporté 28 épisodes de pneumonie à *P. aeruginosa* provenant de fibroscopes contaminés au niveau du site de biopsie malgré le respect des procédures de stérilisation. Le typage moléculaire a permis de confirmer la provenance de *P. aeruginosa* des fibroscopes contaminés. D'autres sources environnementales de PAVM ont été rapportées, telles que le circuit du respirateur (131), l'eau (132), l'air ambiant (133) et les solutés de soins de bouche (134). Les mains et les vêtements du personnel soignant sont également un vecteur des bactéries provenant d'autres patients (135).

Le colon représente une source potentielle de bactéries et de PAVM. Selon cette hypothèse les bactéries présentes au niveau du rectum colonisent la peau et progressent vers les voies respiratoires inférieures quand les mesures de prévention ne sont pas optimales (66). Exceptionnellement les bactéries pourraient provenir du diaphragme, de la paroi thoracique ou d'organes lointains chez les patients bactériémiques (3).



**Figure 12. Différentes sources de bactéries arrivant vers les voies respiratoires inférieures (Référence 158).**

### **1.2.3.6. Colonisation trachéobronchique**

La colonisation trachéobronchique survient chez le patient intubé si les bactéries parviennent dans les voies respiratoires inférieures et si les mécanismes de défense sont insuffisants. Son incidence varie entre 22-80% à l'admission en réanimation et 44-98% >24 h après l'intubation (136). Plusieurs études ont démontré que la colonisation trachéobronchique constituait un facteur de risque majeur de survenue ultérieure de PAVM (137,138,139,140). Certains auteurs ont même proposé d'utiliser le résultat de l'aspiration trachéale réalisée avant la survenue de PAVM pour de guider le choix de l'antibiothérapie et augmenter ainsi la probabilité d'une antibiothérapie initiale appropriée sans nécessité d'en élargir le spectre (141).

La transition de la colonisation trachéobronchique vers la trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique et/ou la PAVM dépend de l'inoculum bactérien et des mécanismes de défense locale et systémique (142). Plusieurs études expérimentales ont démontré la corrélation étroite entre la quantité de bactéries dans les voies respiratoires inférieures et la survenue ultérieure de pneumonie (143,144,145). De plus, les études histologiques animales et humaines ont démontré une corrélation entre la concentration bactérienne pulmonaire et la sévérité des lésions histologiques constatées (146,147,148).

### **1.2.3.7. Mécanismes de défense**

Chez le sujet non fumeur en bonne santé plusieurs mécanismes de défense jouent un rôle essentiel dans la prévention de pneumonie (149,150). Le tractus aérodigestif au dessus des cordes vocales est le siège d'une colonisation bactérienne intense. Cependant, à moins que le sujet soit fumeur ou intubé, les voies respiratoires inférieures restent stériles. Le sujet bien portant inhale fréquemment pendant son sommeil sans que cette inhalation soit suivie par une colonisation des voies respiratoires inférieures (151,152). Les mécanismes de défense

principaux sont la barrière anatomique, le réflexe de toux, le mucus et la clairance mucociliaire.

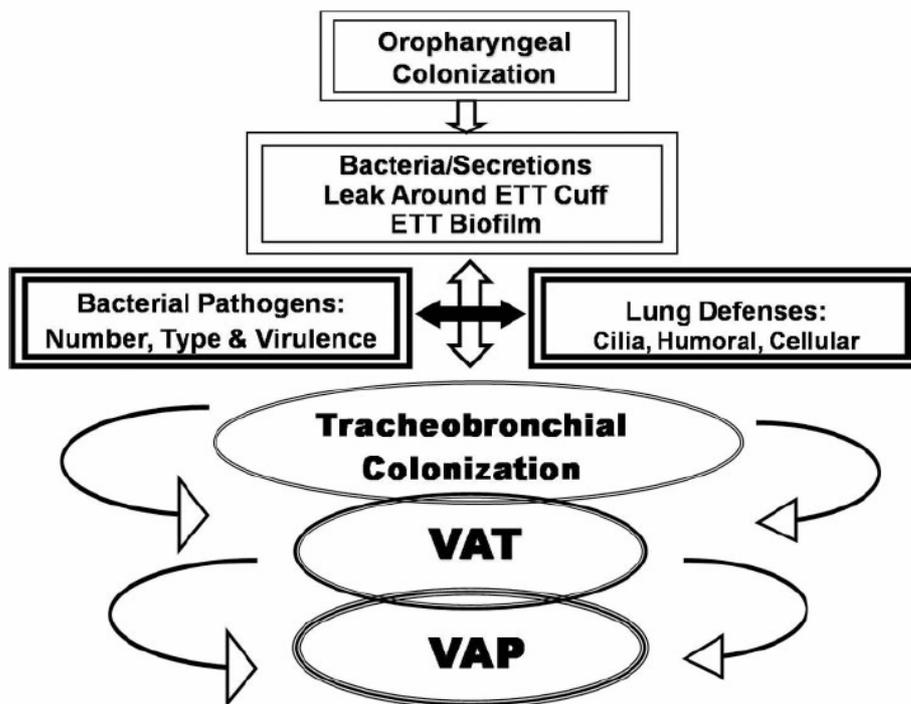
Sur le plan histologique, la muqueuse des voies respiratoires supérieures est couverte d'un épithélium cilié et de mucus du nasopharynx jusqu'à la trachée. Les voies respiratoires supérieures et l'arbre trachéobronchique jouent un rôle de barrière mécanique dans l'élimination des microorganismes ayant réussi à les atteindre. Ce rôle est assuré par la clairance mucociliaire, qui est un processus complexe dont l'intégrité dépend de la composition des sécrétions, de l'efficacité du réflexe mucociliaire et de l'effort de toux (153). Les sécrétions respiratoires pourraient être protectrices et contiennent, outre le mucus, anticorps IgA, lactoferrine pouvant chélater le fer nécessaire à la croissance de certaines bactéries et enzymes bactéricides telles que les lysozymes. Ces sécrétions entourent les bactéries, les neutralisent et les propulsent à l'extérieur grâce aux mouvements ciliaires et à la toux (3). Les autres barrières physiques empêchant la progression des bactéries vers les voies respiratoires inférieures sont l'épiglotte et les cordes vocales.

D'autre part, le système immunitaire cellulaire et humoral joue également un rôle majeur dans la défense contre la colonisation des voies respiratoires inférieures (154). Les macrophages alvéolaires et les leucocytes éliminent les particules et les microorganismes, secrètent des cytokines pouvant activer la réponse immunitaire systémique et déclenchent l'immunité humorale en jouant un rôle comparable à celui d'un antigène (155). Les immunoglobulines et le complément inactivent et opsonisent les bactéries dans les voies respiratoires afin d'en faciliter la phagocytose.

Chez le patient recevant une ventilation mécanique invasive plusieurs facteurs compromettent ces mécanismes de défense: la pathologie aiguë, les comorbidités et la dénutrition altèrent le système immunitaire (156,157). De plus, la sonde d'intubation rend la toux inefficace (158), compromet la clairance mucociliaire (159,160), provoque des lésions de

la surface épithéliale trachéale (161) et fournit un accès direct aux bactéries vers les voies respiratoires inférieures (3,162). Il suffit de quelques heures d'intubation et de ventilation mécanique pour que les voies respiratoires deviennent colonisées (138). Plusieurs études ont suggéré que l'adhésion des bactéries sur les cellules épithéliales des voies respiratoires était augmentée chez le patient de réanimation nécessitant une intubation et une ventilation mécanique (163,164). Cette augmentation de l'adhésion pourrait s'expliquer par les lésions mécaniques provenant du ballonnet de la sonde d'intubation (165) ou par des lésions chimiques provenant du liquide gastrique inhalé (166,167).

La conjonction de l'altération des mécanismes de défense et de l'exposition permanente aux microorganismes inhalés induit chez les patients intubés un risque accru de PAVM (158,142).



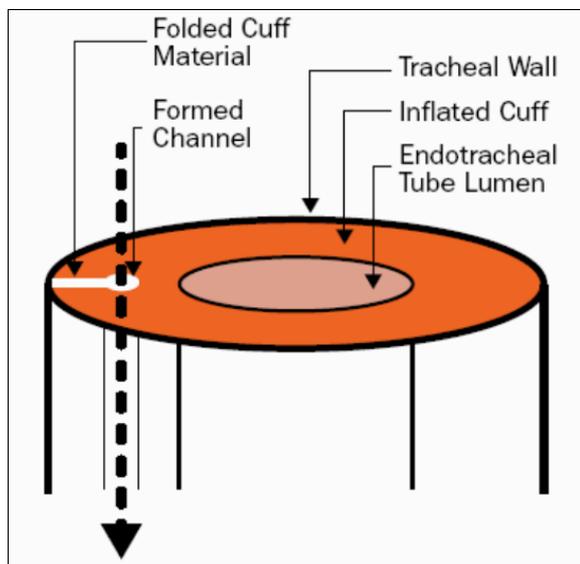
**Figure 13. Transition de la microinhalation vers la PAVM (Référence 142).**

*ETT: endotracheal tube, VAT: ventilator-associated tracheobronchitis, VAP: ventilator-associated pneumonia.*

## 1.2.4. Facteurs de risque des microinhalations

### 1.2.4.1. Sonde trachéale

La sonde d'intubation empêche la fermeture des cordes vocales, ce qui favorise la progression des sécrétions oropharyngées vers la trachée. Le ballonnet de cette sonde prévient, du moins en partie, l'inhalation de ces sécrétions. Pour obtenir une étanchéité avec les sondes d'intubation petit volume/haute pression (PVHP), le ballonnet doit être gonflé  $>50$  cmH<sub>2</sub>O, provoquant ainsi des lésions ischémiques trachéales (168). Afin de prévenir ces dernières, les sondes munies d'un ballonnet haut volume/basse pression (HVBP) ont remplacé les sondes PVHP et sont largement utilisées de nos jours dans les services de réanimation. Néanmoins, des microsillons se forment entre la trachée et le ballonnet en PVC des sondes trachéales HVBP.

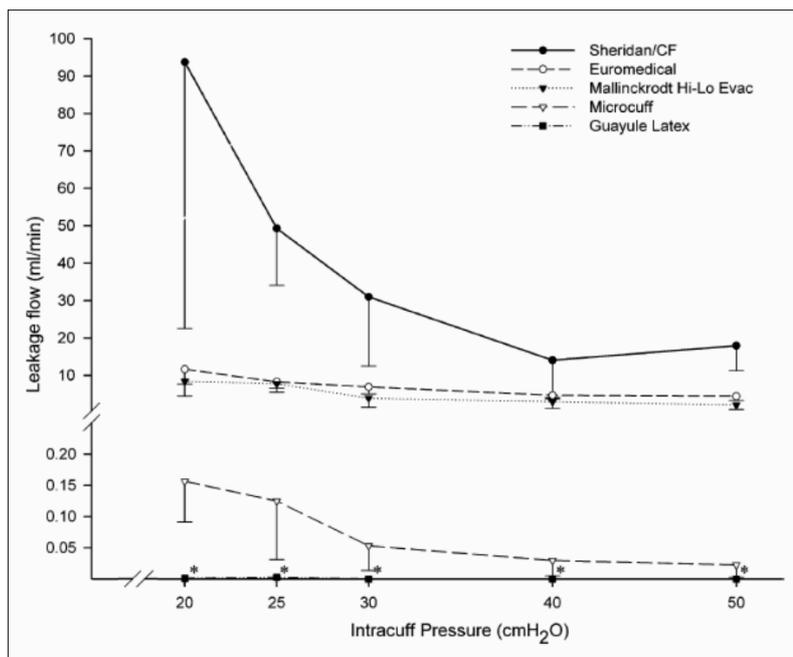


**Figure 14. Formation des microsillons au niveau du ballonnet trachéal.**

La formation de ces microplis est due à la différence entre le diamètre du ballonnet et celui de la trachée. En effet, afin d'obtenir une étanchéité avec les ballonnets HVBP, le ballonnet doit être gonflé jusqu'à ce que son volume dépasse celui de la partie de la trachée où

il se trouve. La microinhalation des sécrétions accumulées en amont du ballonnet dans l'espace sous glottique est facilitée à travers ces microplis (169).

La  $P_{bal}$  recommandée actuellement est de 25  $cmH_2O$  (170). Cette recommandation est basée essentiellement sur des études anciennes ayant démontré que la microcirculation trachéale était sévèrement réduite voire supprimée quand la pression au niveau de la paroi trachéale dépassait 30-50  $cmH_2O$  (168). Une étude *in vitro* récente a démontré une corrélation entre la diminution des fuites autour du ballonnet et l'augmentation de la  $P_{bal}$ . Cette corrélation était constatée pour tous les ballonnets testés tout en étant plus marquée pour les ballonnets en PVC (171). Une autre étude *in vitro* a confirmé que les fuites autour du ballonnet étaient inversement corrélées à la  $P_{bal}$  (172).



**Figure 15. Relation entre la pression du ballonnet et les fuites autour du ballonnet (Référence 171).**

A notre connaissance aucune étude clinique n'a évalué le lien entre la souspression du ballonnet et les microinhalations chez le patient intubé. Cependant, Rello et col. (173) ont réalisé une étude de cohorte portant sur 86 patients en vue de déterminer les facteurs de risque

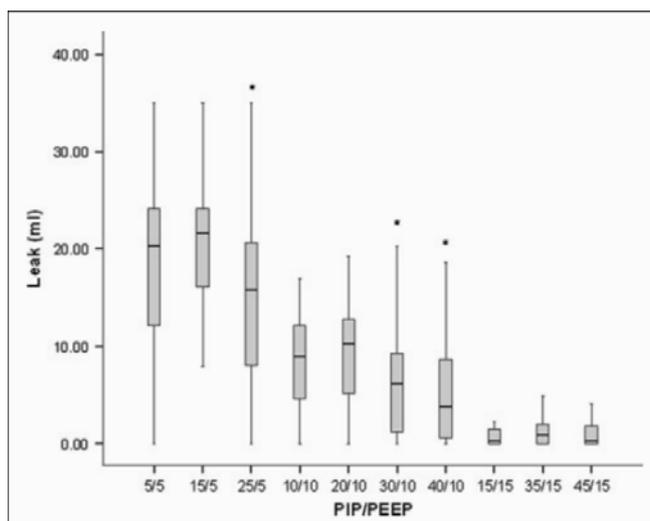
de PAVM. Dans le sous groupe de patients qui n'ont pas reçu d'antibiotiques, les auteurs ont identifié la souspression du ballonnet trachéal ( $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) comme facteur de risque indépendant de PAVM (OR 4,2; IC à 95% 1,1-15,9). La  $P_{\text{bal}}$  dépend de plusieurs facteurs: taille, forme et matériau du ballonnet, pressions dans les voies respiratoires et pressions au dessus du ballonnet, taille de la trachée et viscosité des sécrétions dans l'espace sous glottique.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que le PVC était moins performant que le polyuréthane ou que d'autres matériaux tels que la silicone ou le latex guayule dans la prévention des microinhalations. D'autres études ont suggéré que la forme du ballonnet pourrait également jouer un rôle dans la microinhalation. L'ensemble de ces études sera discuté dans un prochain paragraphe.

Les souspressions du ballonnet de la sonde trachéale sont probablement fréquentes chez les patients de réanimation. Plusieurs études observationnelles ont démontré que la  $P_{\text{bal}}$  n'était pas systématiquement mesurée et ajustée dans les services d'urgence et de réanimation (174,175,176,177). La souspression du ballonnet semblait être fréquente (178,179). Cependant, dans ces études, la  $P_{\text{bal}}$  a été mesurée ponctuellement par manomètre et aucun enregistrement continu n'a été réalisé. Duguet et col. ont étudié l'impact d'un régulateur de pression pneumatique sur les variations de la  $P_{\text{bal}}$  (180). Dans le groupe contrôle 9 patients ont bénéficié des soins habituels consistant en une régulation discontinue de la  $P_{\text{bal}}$  avec un manomètre une fois par jour. L'enregistrement continu de la  $P_{\text{bal}}$  a démontré que le temps passé en moyenne avec une  $P_{\text{bal}} < 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  était de  $15 \pm 17\%$ . Cependant le petit nombre de patients inclus dans cette étude ne permettait pas de déterminer les facteurs de risque de souspression du ballonnet. Ces résultats méritent donc d'être confirmés par une étude portant sur un plus grand nombre de patients.

### 1.2.4.2. Ventilation mécanique

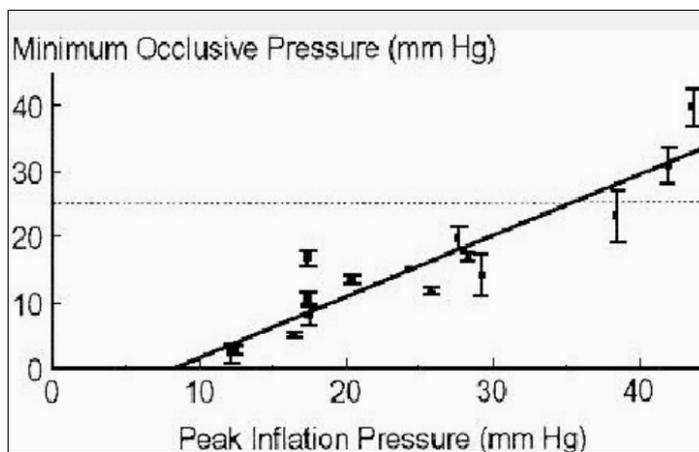
La ventilation mécanique modifie de manière importante les microinhalations chez le patient intubé ou trachéotomisé. Le mode ventilatoire semble influencer les fuites autour du ballonnet dans les études *in vitro*. Pitts et col. (172) ont réalisé une étude *in vitro* afin de déterminer les facteurs favorisant les fuites autour du ballonnet sur un modèle trachéal. Les modes ventilatoires suivants ont été comparés: volume contrôlé, volume assisté contrôlé, pression assistée, pression contrôlée et pression positive continue. Le volume de fuite le plus important a été mesuré en ventilation en pression contrôlée ou assistée. L'explication donnée par les auteurs est que pour un volume courant donné la pression inspiratoire maximale (PIM) est moins élevée en pression qu'en volume contrôlé. Les PIM élevées constituent une barrière hydrostatique aux fuites autour du ballonnet vers les voies respiratoires inférieures. Cependant, la pression expiratoire positive (PEP) est probablement le facteur déterminant dans la prévention des fuites puisque le temps expiratoire est en général deux fois plus long que le temps inspiratoire. A un niveau de PEP à 15 cmH<sub>2</sub>O, les effets de la PEP sont tellement importants que l'augmentation de la PIM n'apporte pas de bénéfice additionnel.



**Figure 16. Fuites autour du ballonnet en fonction de la PEP et de la PIM (Référence 172).** A un niveau de PEP à 5 cmH<sub>2</sub>O, une différence significative est retrouvée entre une

*PIM à 25 versus 5 ou 15 cmH<sub>2</sub>O. A un niveau de PEP à 10 cmH<sub>2</sub>O, une différence significative est retrouvée entre une PIM à 30 ou à 40 versus 5 ou 15 cmH<sub>2</sub>O. \*p<0,001*

Guyton et col. (181) ont réalisé une étude portant sur 15 patients sous anesthésie générale pour intervention programmée. La relation entre PIM et P<sub>bal</sub> a été évaluée. Une variation de la PIM de 12,1 à 43,7 mmHg a été constatée et nécessitait une P<sub>bal</sub> minimale de 3 à 54 cmH<sub>2</sub>O afin d'obtenir une étanchéité auscultatoire. La P<sub>bal</sub> minimale augmentait de manière linéaire avec la PIM ( $r^2 = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

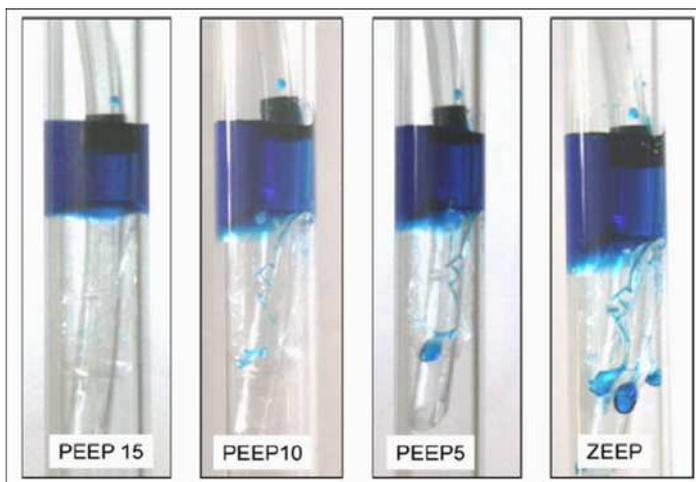


**Figure 17. Relation entre la PIM et la P<sub>bal</sub> minimale permettant d'obtenir une étanchéité (Référence 181).**

Afin de déterminer l'impact de l'intensité des efforts inspiratoires sur les fuites autour du ballonnet in vitro, Ouanes et col. (182) ont utilisé une ventilation en pression contrôlée à 10 cmH<sub>2</sub>O déclenchée par une inspiration active avec un trigger à 2l/min. Les auteurs ont testé trois intensités d'efforts inspiratoires: basse (pression d'occlusion à 0.1 s [P0.1] à 2 cmH<sub>2</sub>O), modérée (P0.1 à 5 cmH<sub>2</sub>O) et élevée (P0.1 à 10 cmH<sub>2</sub>O). Le pourcentage de survenue de fuite était significativement différent entre les trois groupes (37,5%, 45,8% et

75% respectivement). Cependant, le débit des fuites n'était pas modifié par l'intensité des efforts.

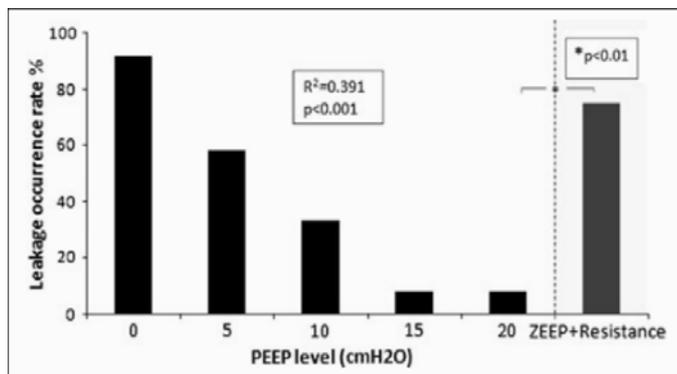
Plusieurs études *in vitro* ont évalué les effets de la PEP sur les fuites autour du ballonnet. Dans l'étude d'Ouanes et coll. (182) les effets de la PEP ont été évalués sur un modèle de trachée en plexiglas utilisant 4 tailles de sondes trachéales HVBP en PVC (7,5, 8, 8,5, 9) de trois marques différentes et cinq niveaux de PEP (0, 5, 10, 15 et 20 cmH<sub>2</sub>O) en volume contrôlé (volume courant 400 ml, fréquence respiratoire 20/min, temps inspiratoire 0,75 sec, I/E 1/3). Afin de déterminer si les effets de la PEP sont liés à une élévation de la PIM, les auteurs ont répété les expériences en utilisant une PEP à 0 associée à une résistance permettant d'obtenir une PIM équivalente à celle observée avec une PEP à 20 cmH<sub>2</sub>O. Le pourcentage de fuite variait de 91,7% à PEP 0 à 8,3% à PEP 20 cmH<sub>2</sub>O.



**Figure 18. Impact de la PEP sur les fuites de bleu de méthylène (Référence 182).**

Le pourcentage de fuite était inversement corrélé au niveau de la PEP ( $r^2 = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ). Il avait tendance à être plus important avec l'augmentation de la taille de la sonde trachéale sans que la différence soit significative (20%, 33%, 40% et 67% pour les sondes de taille 7,5, 8, 8,5 et 9; respectivement;  $p = 0.065$ ). Les effets de la PEP étaient indépendants de la PIM puisque le pourcentage de fuite avec une PEP à 20 cmH<sub>2</sub>O et sans résistance était de

8.3% versus 75% avec une PEP à 0 cmH<sub>2</sub>O et une résistance permettant d'obtenir le même niveau de PMI ( $p < 0,001$ ).



**Figure 19. Pourcentage de survenue de fuites autour du ballonnet en fonction des niveaux de PEP et en fonction de l'application d'une résistance (Référence 182).**

L'aspiration trachéale semble jouer un rôle déterminant dans la survenue de microinhalations autour du ballonnet. Dans une étude *in vitro* récente, publiée sous forme d'abstract, Beuret et col. (183) ont évalué les effets de l'aspiration trachéale sur les fuites en utilisant un modèle trachéal intubé par trois sondes différentes (Hi-Lo Evac, SealGuard et Microcuff). Trois niveaux d'aspiration trachéale (-400, -200, -100 cmH<sub>2</sub>O) ont été testés avec des sondes d'aspiration de taille 16, 14 ou 12 French (Fr). Aucune fuite n'a été constatée à -100 cmH<sub>2</sub>O. Les fuites augmentaient avec l'augmentation de la taille des sondes d'aspiration et l'augmentation du niveau d'aspiration. Microcuff était le seul ballonnet à prévenir les fuites indépendamment du niveau d'aspiration et de la taille de la sonde d'aspiration. Dave et col. (184) ont étudié *in vitro* les effets de l'aspiration trachéale en utilisant un système clos (taille 14 Fr) sur la survenue de fuites autour des sondes d'intubation HVBP de taille 7,5 mm insérées dans un modèle trachéal ventilé en pression contrôlée (PIM 15 cmH<sub>2</sub>O, PEP 5 cmH<sub>2</sub>O). L'aspiration a été réalisée pendant 5, 10, 15 ou 20 secondes avec une dépression de 200 ou 300 cmH<sub>2</sub>O. La pression dans les voies respiratoires a chuté de -8 à -13 cmH<sub>2</sub>O pendant l'aspiration. Les fuites n'ont été constatées que pendant l'aspiration et ont été

significativement majorées par le niveau de dépression et à la durée de l'aspiration. Dans une étude ultérieure réalisée par la même équipe et utilisant la même méthodologie, les auteurs ont comparé les sondes en PVC aux sondes en polyuréthane pendant l'aspiration trachéale et ont évalué l'impact de l'augmentation de la  $P_{bal}$  (de 25 à 50 cmH<sub>2</sub>O) sur la survenue de fuites pendant l'aspiration (185). Les auteurs ont conclu que l'utilisation des sondes en polyuréthane et l'augmentation transitoire de la  $P_{bal}$  pendant les aspirations pourraient prévenir les microinhalations.

#### **1.2.4.3. Nutrition entérale**

La nutrition entérale précoce est recommandée actuellement chez le patient de réanimation et pourrait réduire la mortalité de 8-13% (186). Cependant, la nutrition entérale par sonde gastrique est un facteur de risque de microinhalations du contenu gastrique et de PAVM. Plusieurs facteurs favorisent les microinhalations du contenu gastrique chez le patient de réanimation, tels que le reflux gastroœsophagien, la distension gastrique, la perte d'intégrité des sphincters œsophagiens inférieur et supérieur et l'altération du réflexe laryngoglottique prévenant l'inhalation (14,187).

#### **1.2.4.4. Facteurs liés au patient**

Une étude animale récente publiée uniquement sous forme d'abstract a démontré que la viscosité des sécrétions oropharyngées augmentait avec la durée de la ventilation mécanique. Cependant cette augmentation n'était pas significative (188). Blunt et col. (189) ont réalisé une étude en trois parties afin d'évaluer l'impact de la lubrification du ballonnet trachéal sur les microinhalations. La première partie consistant en une étude *in vitro* sur un modèle trachéal a démontré une réduction significative des fuites de bleu de méthylène autour des ballonnets lubrifiés comparés à ceux non lubrifiés. La seconde, qui était une étude randomisée portant sur 36 patients nécessitant une anesthésie pour geste opératoire, a

confirmé les résultats de la précédente. La dernière, réalisée sur 9 patients trachéotomisés a permis de préciser que la durée d'action médiane du lubrifiant était de 48 h (24-120 h). L'explication donnée par les auteurs pour ces résultats est que la lubrification aurait permis de réduire la formation de microsillons entre le ballonnet et la paroi trachéale. Une autre explication possible est que la lubrification a modifié la viscosité autour du ballonnet, ralentissant ainsi la progression des sécrétions accumulées en amont du ballonnet. Une autre étude a comparé la quantité des fuites d'eau ou de salive autour des ballonnets de canules de trachéotomie (190). Les résultats suggèrent que l'augmentation de la viscosité réduit les microinhalations. Myers et col. (191) ont réalisé une étude *in vitro* afin de déterminer l'impact de la viscosité du liquide au dessus du ballonnet et des mouvements de la sonde d'intubation sur la survenue de fuites. Un modèle trachéal a été intubé avec des sondes Mallinkrodt Hi-Lo® (ballonnet en PCV) ou Mallinkrodt SealGuard® (ballonnet en polyuréthane). 2 ml de bleu de méthylène dilué dans l'eau ou dans un soluté visqueux (50% de gel KY) ont été injectés au dessus du ballonnet. Les fuites autour du ballonnet étaient significativement moins importantes avec le soluté le plus visqueux qu'avec le moins visqueux. De plus, le mouvement de la sonde d'intubation a favorisé le passage du liquide en aval du ballonnet. Il convient de préciser que cette étude n'a été publiée que sous forme d'abstract.

La pression atmosphérique qui règne en amont du ballonnet trachéal favorise le passage des sécrétions de l'espace sous glottique vers les voies respiratoires inférieures. D'autre part, la gravité favorise également ce mouvement en position demi assise. La taille de la trachée, et surtout le rapport entre le diamètre du ballonnet et celui de la trachée, influencent aussi la survenue de microinhalations (192).

Le décubitus dorsal strict a été identifié comme facteur de risque de microinhalation et de PAVM. Cette position favorise la régurgitation du contenu de l'estomac, qui pourrait être suivie de microinhalations. Dans l'étude observationnelle discutée précédemment de Metheny

et col. (14) le décubitus dorsal, les vomissements, le reflux gastroœsophagien et le coma (défini par un score de Glasgow <9) étaient significativement associés à la survenue de microinhalations du liquide gastrique. La sédation et la curarisation pourraient favoriser les microinhalations chez le patient intubé (193). Kolbel et col. (194) ont évalué la motilité œsophagienne par manométrie pendant 24 h chez 27 adultes, comportant 21 patients de réanimation et 6 volontaires sains. La motilité œsophagienne propulsive était significativement réduite chez les patients sédatisés, indépendamment du type de sédation administré (benzodiazépines et ketamine versus benzodiazépines et sufentanil) ou de la pathologie sous-jacente. La motilité gastrointestinale est également perturbée chez les patients recevant des opiacés. Une étude manométrique antroduodénale a été réalisée chez 7 patients de réanimation recevant des morphiniques et 9 volontaires sains. Un ralentissement de la vidange gastrique a été observé à jeun et pendant l'alimentation entérale chez les patients de réanimation comparés aux volontaires sains (195). Une étude randomisée de type cross over a été réalisée chez 20 patients de réanimation recevant une ventilation mécanique invasive afin de déterminer l'impact des curares sur la vidange gastrique évaluée par la technique d'absorption du paracétamol (196). Les patients ont été randomisés pour recevoir une sédation par opioïdes pendant 24 h suivie par une sédation par opioïdes et curarisation par cisatracurium ou l'inverse. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux périodes concernant le résidu gastrique, suggérant ainsi que la curarisation n'altère pas la vidange gastrique chez le patient intubé.

L'hyperglycémie est fréquente chez les patients en réanimation. Plusieurs études suggèrent que l'hyperglycémie ralentit la vidange gastrique, y compris chez le non diabétique, pouvant ainsi favoriser le reflux gastroœsophagien et les microinhalations (197,198). Il s'agit d'un mécanisme de régulation permettant de ralentir l'absorption des aliments et l'élévation de la glycémie.

**Tableau 1. Facteurs de risque de microinhalations chez les patients en réanimation.**

<b>Sonde trachéale</b>
-Impossibilité de fermer les cordes vocales
-Microsillons sur le ballonnet des sondes trachéales en PVC
-Souspression du ballonnet trachéal
-Forme et matériau du ballonnet
<b>Ventilation mécanique</b>
-Absence de pression positive en fin d'expiration
-Pression inspiratoire maximale basse
-Aspiration trachéale
<b>Sonde gastrique et nutrition entérale</b>
-Reflux gastroœsophagien
-Dysfonctionnement du sphincter œsophagien inférieur
-Dilatation gastrique
<b>Facteurs liés au patient</b>
-Viscosité des sécrétions au dessus du ballonnet
-Pression au dessus du ballonnet
-Diamètre trachéal
-Décubitus dorsal strict
-Coma
-Sédation
-Hyperglycémie

## **1.2.5. Diagnostic des microinhalations**

### **1.2.5.1. Technétium 99m**

Plusieurs marqueurs radiologique et biologiques ont été utilisés afin de diagnostiquer les microinhalations chez le patient intubé, le gold standard étant le  $^{99m}\text{Tc}$  puisque ce marqueur permet de quantifier les microinhalations. Plusieurs études ont utilisé ce marqueur pour diagnostiquer les microinhalations chez les patients de réanimation ou chez les patients recevant une anesthésie générale (53,54,50,12,199). Afin de diagnostiquer les microinhalations du contenu gastrique, le  $^{99m}\text{Tc}$  est ajouté à l'alimentation entérale ou absorbé deux heures avant l'anesthésie chez les patients de réanimation et chez ceux recevant une anesthésie, respectivement. Le  $^{99m}\text{Tc}$  peut être administré dans la cavité oropharyngée pour diagnostiquer la microinhalation des sécrétions oropharyngées. Une quantité ingérée de  $^{99m}\text{Tc}$  variant de 0,5-1 mCi/ j / patient est suffisante pour ce type d'études. Deux techniques sont utilisées pour le diagnostic de microinhalations utilisant le  $^{99m}\text{Tc}$ : la scintigraphie pulmonaire ou la mesure directe de radioactivité dans les aspirations trachéales et/ou oropharyngées. Les limites de ce marqueur sont la nécessité de transporter le patient pour la réalisation d'une scintigraphie et la radioactivité. Le transport du patient de réanimation pourrait engendrer des complications importantes, surtout chez les patients présentant les pathologies les plus sévères (76). De plus, le transport du patient de réanimation est un facteur de risque de microinhalations et de PAVM en raison de sa position pendant le transport et de la manipulation du circuit respiratoire (200,77). Alors que la quantité de  $^{99m}\text{Tc}$  nécessaire pour porter le diagnostic de microinhalation est extrêmement faible (radioactivité comparable à celle d'une radiographie de thorax) et n'engendre pas de risque connu, l'utilisation de ce marqueur est réservée aux services de médecine nucléaire.

### **1.2.5.2. Bleu de méthylène**

Le bleu de méthylène est probablement le marqueur le plus utilisé pour diagnostiquer les microinhalations dans les études *in vitro*, animales et chez l'homme (182,201,8,9). Ce liquide est injecté dans la bouche ou directement au dessus du ballonnet si la sonde d'intubation est munie d'un canal d'aspiration sous glottique. Alors que la quantité de bleu de méthylène microinhalée est facile à mesurer dans les études *in vitro*, elle est impossible à déterminer dans les études animales ou chez l'homme.

Ce marqueur était largement utilisé en l'ajoutant dans l'alimentation entérale chez les patients de réanimation (202). La présence de bleu dans les aspirations trachéales était considérée comme un signe de microinhalation du contenu gastrique. Cependant, des études récentes ont démontré que la détection de bleu de méthylène dans les aspirations trachéales n'était pas sensible pour porter le diagnostic de microinhalations (203,204) et que son utilisation dans l'alimentation entérale comportait des risques notamment chez les enfants (205,206).

Actuellement, le bleu de méthylène est utilisé dans les études animales avec examen direct de la trachée post mortem ou en fibroscopie (207). Une étude récente chez l'homme a utilisé ce marqueur, qui a été détecté au niveau de la trachée par fibroscopie (8). Malheureusement, la quantité exacte inhalée ne peut être précisée en utilisant cette méthode, alors que cette précision est extrêmement importante puisque la survenue de PAVM est étroitement corrélée à la quantité de bactéries inhalées.

### **1.2.5.3. Pepsine**

La pepsine provient du pepsinogène, qui est sécrété par les cellules principales de l'estomac. Chez le sujet sain, elle est présente dans l'estomac et non dans les sécrétions trachéobronchiques. Sa présence dans les aspirations trachéobronchiques a été évaluée comme marqueur de microinhalations du contenu gastrique (208). Anson et col. (209) ont été les

premiers à évaluer la pepsine comme marqueur de microinhalations. Cependant, la méthode utilisée-pepsine protéolytique pouvant digérer une quantité connue d'hémoglobine-ne permettait pas de détecter la pepsine dégradée par l'environnement alcalin pulmonaire. Metheny et col. ont développé un immunoessai avec des anticorps polyclonaux contre la pepsine humaine purifiée, afin de détecter quantitativement la pepsine dans les aspirations trachéales (210). Une étude *in vivo* incluant un grand nombre d'animaux intubés, ventilés et anesthésiés (161 lapins dans le groupe intervention et 20 dans le groupe contrôle) a permis de souligner l'intérêt de ce marqueur (211). 3 bolus de liquide gastrique, provenant de 161 adultes souffrant d'une maladie aiguë, ont été mélangés à un soluté de nutrition entérale puis instillés par sonde gastrique aux animaux du groupe intervention. Les animaux du groupe contrôle ont reçu du sérum salé physiologique. Alors que la pepsine n'a pas été détectée dans le groupe contrôle, elle a été retrouvée dans la totalité des aspirations trachéales réalisées à H2 et à H4 et dans 91% des aspirations réalisées à H6.

Plusieurs études chez l'homme ont permis de valider ce marqueur et ont démontré que la pepsine était corrélée à la microinhalation du liquide gastrique chez l'adulte (14,210,10,212) et chez l'enfant (213,214) et que sa présence dans les aspirations trachéales était prédictive de la survenue de PAVM (14). Les limites de ce marqueur sont la courte durée de détection dans les aspirations trachéales (4 heures) et l'absence de validation en comparaison avec un gold standard ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

#### **1.2.5.4. Amylase salivaire**

L'amylase salivaire pourrait être un marqueur intéressant de microinhalations des sécrétions oropharyngées. Nandapalan et col. (11) ont évalué l'intérêt du dosage d'amylase alpha dans les aspirations trachéales dans la survenue ultérieure de complications pulmonaires infectieuses chez 15 patients trachéotomisés. L'amylase a été détectée chez 6 patients qui ont tous développé une infection bronchopulmonaire ultérieure. 2 des 9 patients qui n'avaient pas

d'amylase dans leurs sécrétions trachéobronchiques ont présenté une infection bronchopulmonaire.

Plusieurs études publiées récemment uniquement sous forme d'abstract ont évalué l'intérêt de l'amylase comme marqueur de microinhalation. La première portant sur 11 patients (9 patients intubés avec une sonde munie d'un canal d'aspiration sous glottique et 2 patients non intubés nécessitant un LBA) a comparé le taux d'amylase dans les aspirations trachéales, sous glottiques et buccales (215). Au total 114 aspirations ont été réalisées. L'amylase était plus élevée dans l'aspiration buccale que dans l'aspiration sous glottique ou trachéale (médiane 368000, 90850, 4020 U/L; respectivement) des patients intubés. Le taux d'amylase dans le LBA des témoins (179 U/L) était moins élevé que celui retrouvé dans les aspirations des patients intubés. La seconde étude était rétrospective et portait sur 93 patients ayant bénéficié d'un LBA (sous fibroscopie ou en aveugle) (216). L'amylase a été mesurée dans le LBA et les caractéristiques cliniques, microbiologiques et radiologiques ont été collectées. L'amylase était significativement plus élevée chez les patients ayant au moins 1 facteur de risque d'inhalation que chez ceux n'en ayant aucun (264 versus 70U/L,  $p < 0,001$ ). Le taux d'amylase augmentait avec l'augmentation du nombre de facteurs de risque d'inhalation: aucun facteur de risque, médiane (25<sup>ème</sup> centiles, 75<sup>ème</sup> centiles) 70 (22-179); un facteur de risque, 253 (58-623);  $\geq 2$  facteurs de risque, 360U/L (131-1319) ( $p=0.003$ ). L'amylase était significativement plus élevée chez les patients présentant un LBA positif que chez ceux présentant un LBA négatif (251U/L [94-832] versus 63 [22-152],  $p < 0.001$ ). La troisième étude était prospective, observationnelle incluant 100 patients ayant bénéficié d'un LBA pour une indication clinique (217). L'amylase a été détectée chez 98% des patients (médiane [25<sup>ème</sup> centiles, 75<sup>ème</sup> centiles] 972 U/L [118, 5300]). Les patients présentant une pathologie interstitielle (1956 U/L) ou infectieuse pulmonaire (1586 U/L) avaient une amylase plus élevée que ceux qui avaient un cancer (886 U/L) ou d'autres pathologies (726

U/L). Cependant cette différence n'était pas significative ( $p=0.38$ ). Les patients intubés ou trachéotomisés avaient une amylase moins élevée que ceux qui ne l'étaient pas (81 [48, 494] versus 1379 U/L [136, 5690],  $p=0.023$ ).

#### **1.2.5.5. Autres marqueurs**

D'autres marqueurs de microinhalations ont été étudiés incluant les acides biliaires, la colonisation trachéobronchique, la glucose oxydase et la présence d'inclusions lipidiques dans les macrophages alvéolaires.

L'inhalation d'acides biliaires a été identifiée comme facteur favorisant d'œdème pulmonaire lésionnel plus sévère que celui provoqué par l'inhalation du contenu gastrique (218). Une étude récente portant sur 19 patients de réanimation a retrouvé des concentrations d'acides biliaires significativement plus élevées chez les patients présentant une PAVM que chez ceux qui n'en présentaient pas (219). L'acide biliaire principal (acide chenodeoxycholique) stimule les cellules épithéliales alvéolaires pour augmenter la production d'IL-8 au niveau de l'ARN messenger et au niveau protéique via l'activation du p38 et c-Jun N-kinase.

La colonisation trachéobronchique pourrait être utilisée comme marqueur de microinhalation des sécrétions contaminées. Cependant plusieurs limites doivent être prises en compte: la contamination directe via les aspirations trachéales, les aérosols, les fibroscopies ou les manipulations du circuit est possible (44). De plus, une antibiothérapie est fréquente chez les patients de réanimation. Plusieurs études antérieures ont démontré que l'antibiothérapie peut éradiquer les bactéries dans les sécrétions provenant des voies respiratoires inférieures (220,138).

La glucose oxydase a été utilisée pour détecter la présence de soluté d'alimentation entérale riche en glucose dans les aspirations trachéales. Cependant, cette enzyme a été

retrouvée dans les aspirations trachéales de patients ne recevant pas d'alimentation entérale et ne peut donc pas être utilisée comme marqueur de microinhalation (221).

La présence d'inclusions lipidiques dans les macrophages alvéolaires dans le LBA a été proposée comme marqueur de microinhalation du contenu gastrique par plusieurs auteurs (222,223). Cependant, d'autres études ont démontré que ce marqueur n'était pas spécifique et pouvait être retrouvé dans diverses autres pathologies (224,225).

**Tableau 2. Marqueurs de microinhalation chez le patient intubé.**

<b>Marqueur</b>	<b>Méthode</b>	<b>Avantages</b>	<b>Limites</b>
Technétium 99m	-Ajout à l'alimentation entérale -Détection par scintigraphie ou directement dans les sécrétions oropharyngées et trachéales	-Marqueur quantitatif	-Radioactivité -Utilisation réservée aux services de médecine nucléaire
Bleu de méthylène	-Administration buccale ou sous glottique -Détection par fibroscopie trachéale ou par examen histologique	-	-Marqueur qualitatif -Nécessité de réaliser une fibroscopie
Pepsine	Analyse directe dans les sécrétions trachéales ou le LBA	-Marqueur quantitatif -Utilisation facile en routine	-Courte durée de détection dans les sécrétions trachéales après inhalation -Non validé comparé à un gold standard
Amylase salivaire	Analyse directe dans les sécrétions trachéales ou le LBA	-Utilisation facile en routine	-Peu de données disponibles
Colonisation trachéobronchique	Analyse directe dans les sécrétions trachéales	-Utilisation facile en routine	-Aspécifique -Plusieurs facteurs confondants
Glucose oxydase	Analyse directe dans les sécrétions trachéales	-Utilisation facile en routine	-Aspécifique
Acides biliaires	Analyse directe dans le LBA	-	-Peu de données disponibles
Inclusion lipidique macrophagique	Analyse directe dans le LBA	-	-Aspécifique

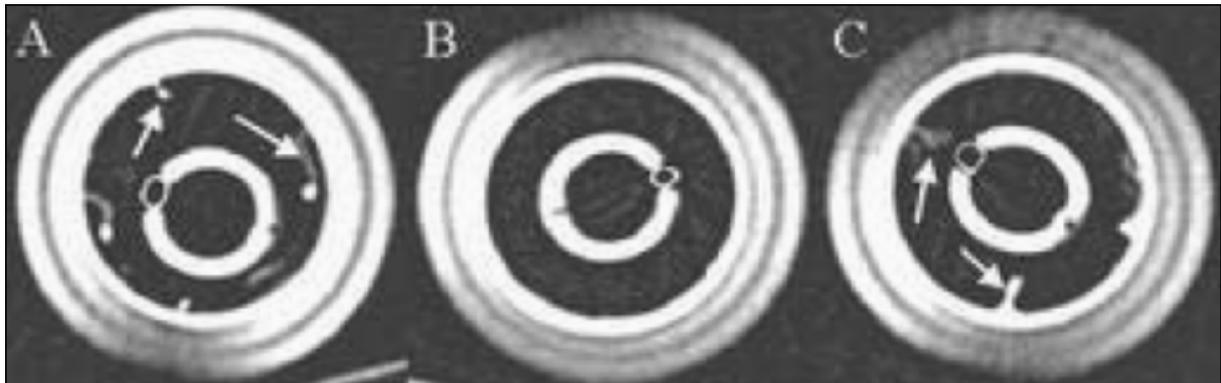
## 1.2.6. Prévention des microinhalations

### 1.2.6.1. Nouvelles sondes trachéales

Ces dernières années d'importants progrès ont été réalisés pour améliorer les sondes d'intubation et ainsi prévenir les microinhalations et les PAVM (226). Alors que plusieurs études *in vitro* ont été réalisées, peu d'études randomisées ont été conduites. Les résultats des études *in vitro* et des études observationnelles restent à confirmer par des études multicentriques randomisées.

#### 1.2.6.1.1. Sondes trachéales munies d'un ballonnet en polyuréthane

Le polyuréthane est un matériau moins épais que le PVC (7 versus 50 microns), ce qui permet d'obtenir une meilleure étanchéité à des niveaux de  $P_{bal}$  acceptables du fait de l'absence de formation de microsillons constatés avec le PVC (169).



**Figure 20. Coupes horizontales par scanner montrant la formation de microsillons (Référence 169).**

*Les flèches indiquent la formation de microsillons entre le ballonnet en PVC et la paroi trachéale (A et C). A noter l'absence de microsillons entre le ballonnet en polyuréthane et la paroi trachéale (B).*

Plusieurs études *in vitro* ont démontré que les fuites étaient significativement moins importantes avec les ballonnets en polyuréthane comparés aux ballonnets en PVC

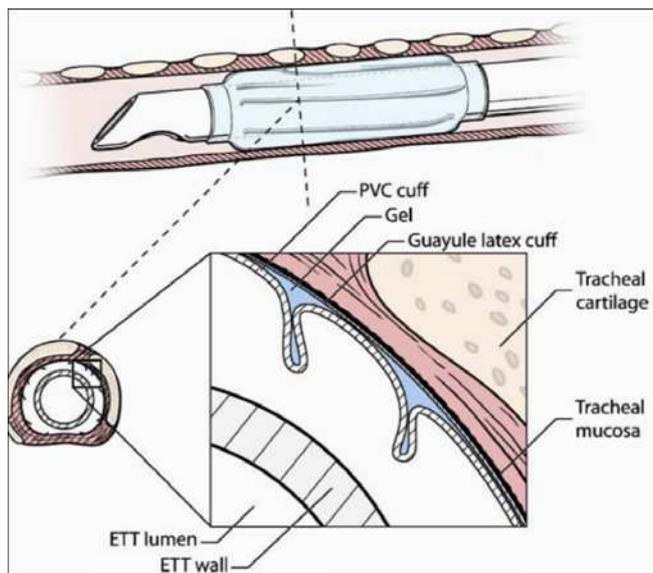
(169,227,8,228,182). Lucangelo et col. (8) ont réalisé une étude randomisée portant sur 40 patients (20 intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en PVC et 20 intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane) pour déterminer les effets du polyuréthane et de la PEP sur les microinhalations. Le bleu de méthylène a été injecté sur la paroi latérale de la trachée en amont du ballonnet, une PEP à 5 cmH<sub>2</sub>O a été utilisée pendant les 5 premières heures de l'étude et une fibroscopie a été réalisée (à H1, H5, puis toutes les heures jusqu'à H12) afin de diagnostiquer les microinhalations (couleur bleue de la paroi trachéale). Les auteurs ont constaté que les sondes munies d'un ballonnet en polyuréthane réduisaient significativement les microinhalations comparées aux sondes munies d'un ballonnet en PVC indépendamment de l'utilisation de la PEP. L'une des limites de cette étude est l'absence de mesure et de régulation continue de la P<sub>bal</sub>.

Trois études cliniques ont évalué l'impact de l'utilisation de sondes trachéales munies d'un ballonnet en polyuréthane sur la survenue de PAVM. La première est une étude randomisée portant sur 280 patients intubés > 24 h (140 avec une sonde trachéale munie d'un ballonnet en polyuréthane et un canal d'aspiration sous glottique et 140 avec une sonde trachéale conventionnelle munie d'un ballonnet en PVC) (229). Le pourcentage de patients présentant une PAVM était significativement moins élevé dans le groupe polyuréthane que dans le groupe contrôle (7,9% versus 22,1%, P = 0,001). Cependant, des études récentes ont démontré que l'aspiration sous glottique permettait de réduire l'incidence de PAVM (230,231,232). Il est donc impossible de déterminer à ce stade si cette réduction de l'incidence de PAVM est liée au polyuréthane ou à l'aspiration sous glottique. La deuxième est une étude randomisée portant sur 134 patients intubés avec une sonde en polyuréthane ou en PVC (67 par groupe) pour bénéficier d'une intervention cardiovasculaire (233). Le pourcentage de patients présentant une suspicion clinique de pneumonie postopératoire était significativement moins élevé dans le groupe polyuréthane comparé au groupe PVC (23%

versus 42%,  $p < 0,03$ ). Cependant, le recours à une définition clinique de la pneumonie ne permet pas de confirmer ce diagnostic. La troisième est une étude rétrospective de type avant/après qui a retrouvé une réduction significative du taux d'incidence de PAVM (2,8 versus 5,3 / 1000 J de ventilation mécanique pendant la période polyuréthane (Microcuff®) par rapport à la période PVC,  $p = 0,013$ ) (234). Les limites de cette études sont le caractère rétrospectif de type avant/après et le diagnostic clinique des PAVM.

#### 1.2.6.1.2. Sondes trachéales munie d'un ballonnet «double contour» en guayule latex

Les ballonnets «double contour» en guayule latex de ces sondes ne nécessitent qu'une petite quantité d'air pour assurer une étanchéité. La paroi extérieure du ballonnet en guayule latex assure une parfaite étanchéité et adhère à la trachée sans formation de microsillons (171).



**Figure 21. Ballonnet «double contour» en guayule latex (Référence 171).**

Dans une étude *in vitro*, Zannella et col. (228) ont évalué les effets de ces ballonnets sur les fuites par rapport aux ballonnets en PVC et à ceux en polyuréthane. Quand la PEP était à zéro, condition la plus favorable aux fuites, seuls les ballonnets en guayule latex ont permis d'obtenir une prévention totale des fuites. Cependant, la différence du volume de fuites n'était

pas significative entre les sondes munies de ces ballonnets et celles munies d'un ballonnet en polyuréthane. De plus, à ce jour aucune donnée clinique n'est disponible.

#### **1.2.6.1.3. Sondes trachéales munies d'un ballonnet conique**

La taille de la trachée est variable, rendant difficile le choix d'une taille de sonde adéquate avec un ballonnet adapté à la taille de la trachée. La forme conique du ballonnet permet d'obtenir une zone de contact complet avec la trachée, quelle qu'en soit la taille.

Deux études *in vitro* ont évalué l'impact de la forme conique comparé à la forme cylindrique sur le risque de survenue de fuites autour du ballonnet. Dave et col. (227) ont démontré que les sondes munies d'un ballonnet conique en polyuréthane étaient équivalentes à celles munies d'un ballonnet cylindrique en polyuréthane pour les trachées de petite taille. Par contre, la forme conique était plus efficace que la forme cylindrique pour contenir les fuites autour du ballonnet dans les trachées de grande taille. Cependant, Zanella et col. (228) n'ont pas retrouvé de différence concernant le volume de fuites autour du ballonnet entre les ballonnets en polyuréthane de forme conique et ceux de forme cylindrique.

Une étude animale publiée uniquement sous forme d'abstract a évalué l'impact de la forme du ballonnet sur les fuites de bleu de méthylène (207). 14 porcs ont été ventilés pendant 3 heures (7 intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en PVC de forme standard (Hi-Lo) et 7 avec une sonde munie d'un ballonnet en PVC de forme conique (TaperGuard). Les fuites de bleu de méthylène étaient significativement moins importantes chez les animaux intubés avec une sonde munie d'un ballonnet de forme conique que chez ceux intubés avec une sonde munie d'un ballonnet de forme standard.

#### **1.2.6.1.4. Sondes trachéales munies d'un ballonnet petit volume/basse pression**

L'impact de l'utilisation de sondes trachéales munies d'un ballonnet en silicone petit-volume/basse-pression (PVBP) sur les microinhalations a été récemment étudié (9). Ces

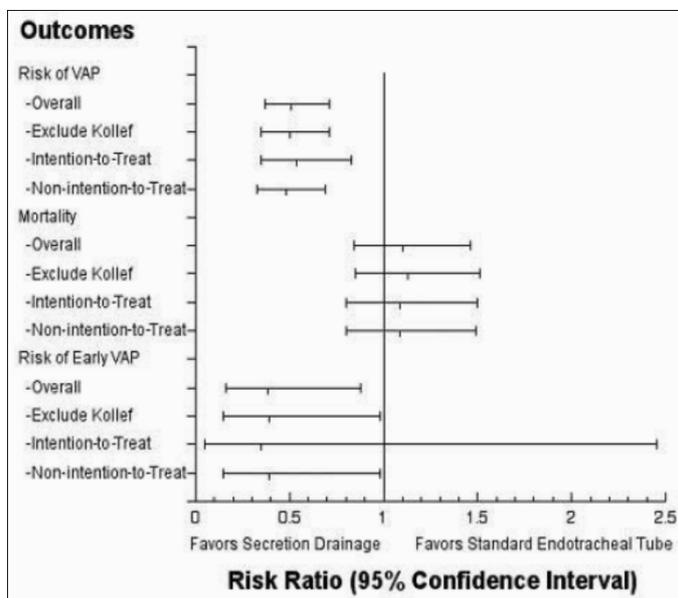
ballonnets assurent une étanchéité parfaite avec un niveau de  $P_{bal}$  acceptable ( $<30$  cmH<sub>2</sub>O). Young et col. ont évalué ces ballonets *in vitro* chez des patients nécessitant une anesthésie générale (n=38), puis dans une étude randomisée en réanimation (n=67) (9). L'ensemble des résultats de ces études montre que ces sondes réduisent significativement les microinhalations. Il convient de préciser que ces sondes sont munies d'un système d'aspiration sous glottique et d'une régulation continue de la  $P_{bal}$ . Là encore, il est difficile d'évaluer les effets spécifiques de chacun de ces moyens de prévention et d'attribuer les résultats constatés au seul ballonnet. A notre connaissance aucune étude clinique randomisée n'a évalué les effets de ces sondes sur l'incidence de PAVM. Cependant une étude rétrospective observationnelle de la même équipe portant sur 53 patients intubés avec une sonde PVBP rapporte un taux de PAVM à zéro (235). A noter que 83% des patients de cette étude ont été réintubés de manière programmée sur guide afin de bénéficier de ces sondes.

#### **1.2.6.1.5. Sondes trachéales munies d'un canal d'aspiration sous glottique**

L'aspiration sous glottique a été proposée pour empêcher les microinhalations des sécrétions accumulées en amont du ballonnet et prévenir la colonisation des voies respiratoires inférieures et les PAVM. Alors que plusieurs études cliniques ont évalué l'impact de l'aspiration sous glottique sur la survenue de PAVM, une seule étude expérimentale a évalué son impact sur les microinhalations. Berra et col. (236) ont conduit une étude animale chez le mouton intubé et ventilé pendant 72 h afin de déterminer l'impact de l'aspiration sous glottique continue  $\leq 20$  cmH<sub>2</sub>O sur la colonisation trachéobronchique en position proclive à 30° (n=7) ou en position de Trendelenburg (n=7). 8 animaux intubés avec une sonde d'intubation Hi-Lo sans aspiration sous glottique et ventilés pendant 72 h en proclive 30° ont servi de groupe contrôle. L'aspiration sous glottique en position proclive 30° n'a pas modifié de manière significative la colonisation trachéobronchique en comparaison avec les animaux sans aspiration sous glottique ventilés dans la même position. Par contre,

l'aspiration sous glottique en position de Trendelenburg a permis de réduire significativement la colonisation trachéobronchique par rapport au groupe contrôle. Les auteurs soulignaient que dans une étude antérieure, ils avaient obtenu une réduction significative de la colonisation en position de Trendelenburg sans aspiration sous glottique (237).

Plusieurs études cliniques ont retrouvé des résultats contradictoires concernant l'impact de l'aspiration sous glottique sur la prévention des PAVM. Une méta analyse récente de ces études a retrouvé un effet bénéfique de l'aspiration sous glottique sur l'incidence de PAVM sans que cet effet s'accompagne d'une réduction de la mortalité (232).



**Figure 22. Impact de l'aspiration sous glottique sur l'incidence de PAVM, la mortalité et le risque de PAVM précoce (Référence 232).**

Deux études cliniques randomisées bien conduites ont confirmé les résultats de cette méta analyse. La première a été réalisée auprès de patients de chirurgie cardiovasculaire (n=740) (231). Alors que l'aspiration sous glottique continue ne modifiait pas le risque d'acquisition d'une pneumonie postopératoire, elle permettait de réduire significativement le risque de PAVM dans le sous groupe de patients nécessitant une intubation et une ventilation mécanique > 48 h. La deuxième est une étude multicentrique française portant sur 333

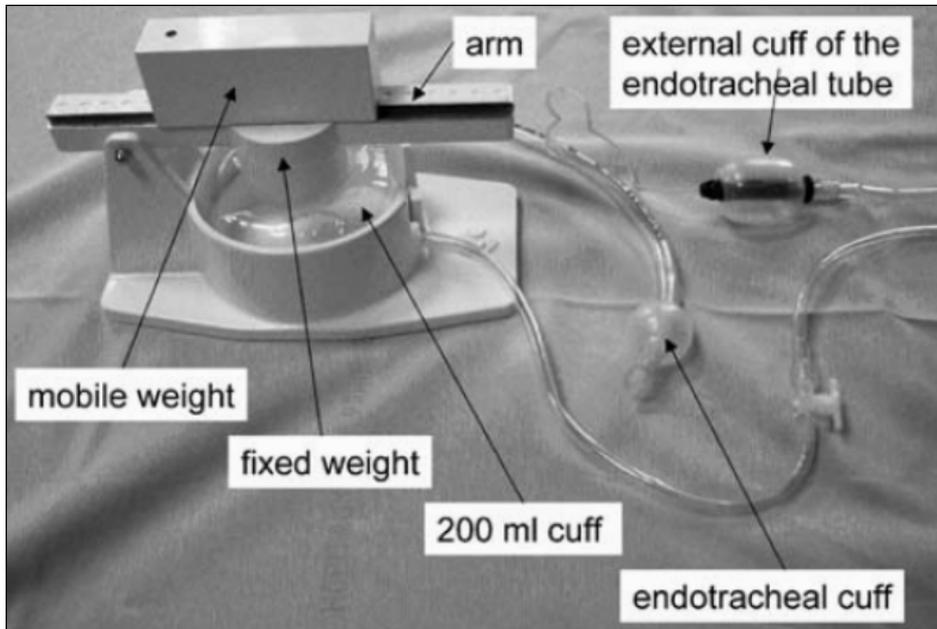
patients (230). L'aspiration sous glottique discontinue était associée à une réduction significative de l'incidence de PAVM confirmée par la microbiologie (25 /169 patients [14,8%] dans le groupe aspiration sous glottique versus 42 / 164 [25,6%] dans le groupe contrôle,  $p = 0,02$ , réduction du risque relatif [IC à 95%] de 42.2% [10,4-63,1]), qu'elle soit précoce (1,2% versus 6,1%,  $p = 0,02$ ) ou tardive (18,6% versus 33%  $p = 0,01$ ).

L'obstruction du canal d'aspiration sous glottique est un problème fréquemment observé lors de l'utilisation des sondes d'intubation munies de ce système (238). Cette obstruction par des sécrétions ou par la muqueuse trachéale dépend de la viscosité des sécrétions, du caractère continu ou discontinu de l'aspiration et de l'intensité de cette dernière. Une étude *in vitro* récente a comparé les trois sondes trachéales disponibles permettant de réaliser une aspiration sous glottique (239). Avec une aspiration douce continue ou une aspiration forte discontinue, la sonde ISI (Teleflex Medical, Research Triangle Park, NC) a permis d'aspirer la salive artificielle plus rapidement ( $p < 0,001$ ) que la sonde SACETT (Smiths Medical ASD Inc, Weston, MA) et la sonde Hi-Lo Evac (Mallinckrodt Medical, St Louis, Mo). En ce qui concerne l'aspiration du mucus artificiel, la sonde ISI était plus efficace que les deux autres quand l'aspiration était forte et intermittente. Lors de l'aspiration douce continue du mucus artificiel, le canal d'aspiration sous glottique des sondes SACETT et EVAC était obstrué contrairement à celui de la sonde ISI, qui permettait de n'aspirer que lorsque l'aspiration était maximale. Par contre, sur un modèle trachéal comportant une membrane postérieure flexible, la sonde ISI était plus fréquemment obstruée que les deux autres sondes. La conclusion des auteurs était que les sondes ISI s'obstruaient moins avec le mucus mais davantage avec la muqueuse trachéale que les autres sondes.

#### **1.2.6.1.6. Régulation continue de la $P_{bal}$**

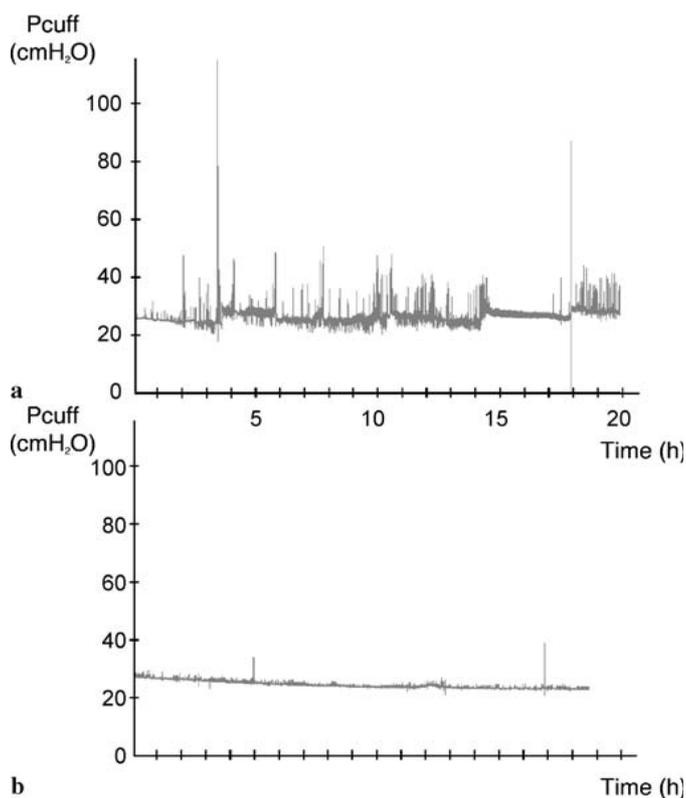
Récemment, plusieurs appareils permettant de réguler de manière continue la  $P_{bal}$  ont été décrits et commercialisés. Duguet et col. (180) ont réalisé une étude randomisée de type

cross-over afin d'évaluer l'efficacité d'un régulateur de pression pneumatique (Nosten®) sur 9 patients de réanimation. Les patients ont bénéficié d'une régulation manuelle de la  $P_{bal}$  avec un manomètre pendant 24h et d'une régulation continue de la  $P_{bal}$  par le régulateur pneumatique pendant 24 h. L'ordre de ces deux périodes était randomisé.



**Figure 23. Régulateur de pression pneumatique connecté au ballonnet de la sonde trachéale (Référence 180).**

Les auteurs ont démontré que ce régulateur de pression permettait de supprimer les périodes de souspression ou de surpression ballonnet et de réduire de manière significative le coefficient de variation de la  $P_{bal}$  ( $36\pm 17$  versus  $12\pm 5\%$  pendant la période régulation par manomètre et régulation continue, respectivement,  $p < 0,001$ )



**Figure 24.  $P_{bal}$  pendant deux périodes de 24 h, avec manomètre (a) ou avec régulation continue de la  $P_{bal}$  (b) (Référence 180).**

Une autre étude a évalué l'efficacité d'un régulateur de pression élaboré localement à partir d'une pompe d'aquarium d'abord *in vitro* puis chez 8 patients de réanimation (240). Les auteurs ont démontré que cet appareil permettait d'obtenir une régulation continue efficace de la  $P_{bal}$  avec une variation de cette dernière ne dépassant pas 2 cmH<sub>2</sub>O pendant la période de régulation continue.

A notre connaissance aucune étude n'a évalué l'impact chez l'homme de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de microinhalations. Cependant deux études, l'une *in vitro* et l'autre chez l'homme, ont évalué l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de fuites et de PAVM, respectivement. Weiss et col. (241) ont démontré que la régulation continue de la  $P_{bal}$  utilisant différents régulateurs de pression permettait de réduire significativement les fuites d'air autour du ballonnet. Valencia et col. (242) ont conduit une

étude randomisée portant sur 142 patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en PVC afin de déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de PAVM. Bien que l'appareil utilisé eut permis de réduire significativement le nombre d'épisodes de souspression du ballonnet, l'incidence de PAVM était comparable dans les deux groupes (15% versus 15%,  $p=0,89$ ). Les auteurs ont expliqué ce résultat négatif par la position demi assise de tous les patients inclus dans l'étude. Cependant, une autre explication pourrait être la nature de l'appareil utilisé pour la régulation continue de la  $P_{bal}$ . Dans l'étude de Weiss et col. (241) discutée ci-dessus, ce type d'appareil pouvait provoquer une chute importante de la  $P_{bal}$  après des épisodes de toux ou de mobilisation du patient en raison d'une correction trop rapide des épisodes de surpression.

#### **1.2.6.2. Modulation de la ventilation mécanique**

Plusieurs études *in vitro* et une étude chez l'homme ont démontré que la PEP réduisait significativement la microinhalation des sécrétions accumulées en amont du ballonnet (172,228,182,8). L'explication la plus probable des effets bénéfiques de la PEP est que cette dernière contrebalance les effets de la pression atmosphérique et de la gravité, qui favorisent la progression des sécrétions vers les voies respiratoires inférieures, surtout pendant la phase expiratoire, alors que les pressions dans les voies aériennes sont les plus basses. Une étude multicentrique randomisée récente a évalué les effets d'une PEP sur la survenue de PAVM chez les patients présentant une radiographie thoracique normale et un rapport  $PaO_2/FiO_2 > 250$  mmHg (243). Les patients ont été randomisés pour recevoir une PEP à 5-8 cmH<sub>2</sub>O ( $n=66$ ) ou pas de PEP ( $n=65$ ). L'utilisation d'une PEP était associée à une réduction significative de l'incidence de PAVM (9% versus 24%, RR [IC à 95%] 0,37 [0,15-0,84],  $p=0,017$ ) sans que cette réduction soit associée à une réduction de la mortalité. Les patients du groupe bénéficiant d'une PEP ont présenté moins d'hypoxie (19% versus 54%,  $p<0,001$ ). Le

pourcentage des patients ayant développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un barotraumatisme ou une atélectasie était similaire dans les deux groupes.

Le mode ventilatoire a été identifié comme facteur pouvant influencer les microinhalations dans une étude *in vitro* discutée précédemment (172). De plus, une étude récente portant sur 14 patients trachéotomisés a évalué l'impact du mode ventilatoire sur les microinhalations diagnostiquées par le bleu de méthylène (244). Les auteurs ont constaté que les microinhalations étaient significativement plus fréquentes en mode pression contrôlée qu'en mode volume assisté contrôlé. L'une des explications possibles est la meilleure coordination entre la respiration et la déglutition en pression contrôlée. Selon cette hypothèse la déglutition se fait pendant la phase où les pressions dans les voies respiratoires sont les plus basses, favorisant ainsi la progression des sécrétions accumulées en amont du ballonnet vers les voies respiratoires inférieures.

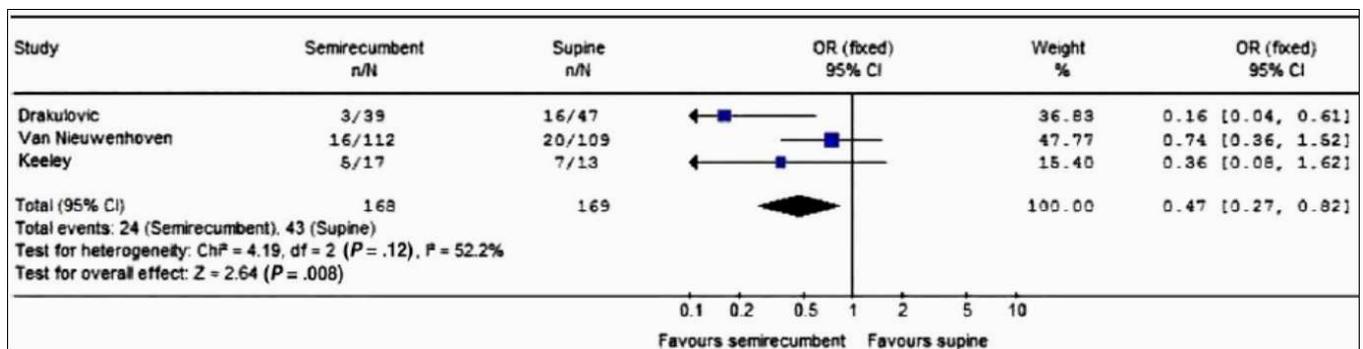
L'intubation est le facteur de risque le plus important de microinhalations chez les patients en réanimation. Il paraît évident que l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) représente une alternative séduisante permettant de réduire les microinhalations et les PAVM. Plusieurs études récentes ont d'ailleurs démontré que la VNI permettait de réduire significativement l'incidence de PAVM par rapport à la ventilation invasive (245,246). Il convient de rappeler que les indications et les contre-indications de la VNI doivent évidemment être respectées.

### **1.2.6.3. Position du patient**

Trois positions du patient de réanimation ont été étudiées comme stratégie préventive possible des microinhalations et des PAVM: la position demi assise, le décubitus ventral et la position de Trendelenburg. Torres et col. (53) ont réalisé une étude randomisée de type cross over chez 19 patients intubés et bénéficiant d'une alimentation entérale. Le <sup>99m</sup>Tc a été utilisé comme marqueur de microinhalations et a été ajouté à l'alimentation entérale. Les patients ont

été placés en position demi assise ou décubitus dorsal strict pendant deux périodes de 24 h. Toutes les aspirations trachéales ont été collectées afin de déterminer la quantité de  $^{99m}\text{Tc}$ . Les auteurs ont conclu que le décubitus dorsal strict et le temps passé en cette position étaient significativement associés aux microinhalations du contenu gastrique. Ces résultats ont été confirmés par une étude ultérieure par la même équipe utilisant la même méthodologie et suggérant que malgré la diminution des microinhalations en position demi assise par rapport au décubitus dorsal strict, celles-ci restent fréquentes même en position demi assise (54).

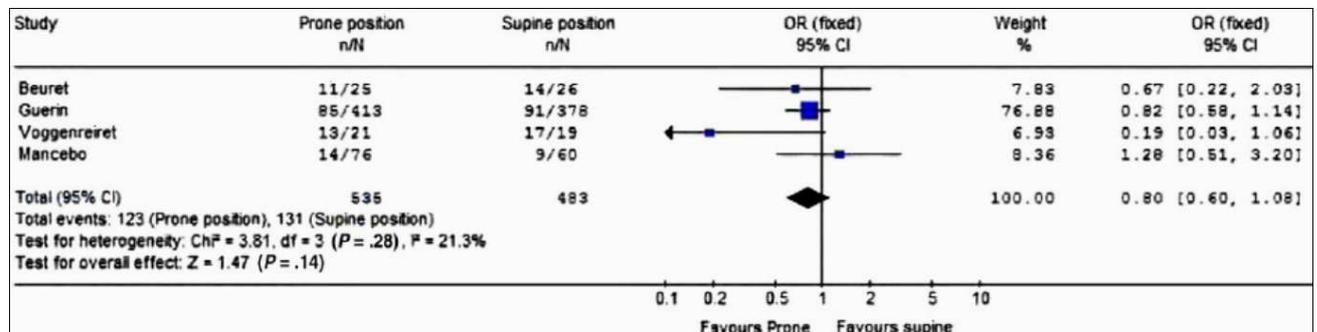
Une méta analyse récente s'est intéressée aux études randomisées contrôlées concernant la relation entre la position du patient et la survenue de PAVM (247). La méta analyse des trois études randomisées (63,64,248) incluant 337 patients et comparant la position demi assise au décubitus dorsal strict montrait une réduction significative du risque de PAVM en faveur de la position demi assise (OR [IC à 95%] 0,47 [0,27-0,82]).



**Figure 25. Résultats de la méta analyse concernant les études comparant le décubitus dorsal à la position demi assise (Référence 247).**

La méta analyse des quatre études randomisées (249,250,251,252) incluant 1018 patients et comparant le décubitus ventral à la position proclive n'a pas retrouvé de différence significative concernant l'incidence de PAVM. Une étude récente non incluse dans cette méta

analyse, utilisant une large base de données et comparant le décubitus ventral à la position demi assise a retrouvé des résultats similaires (253).

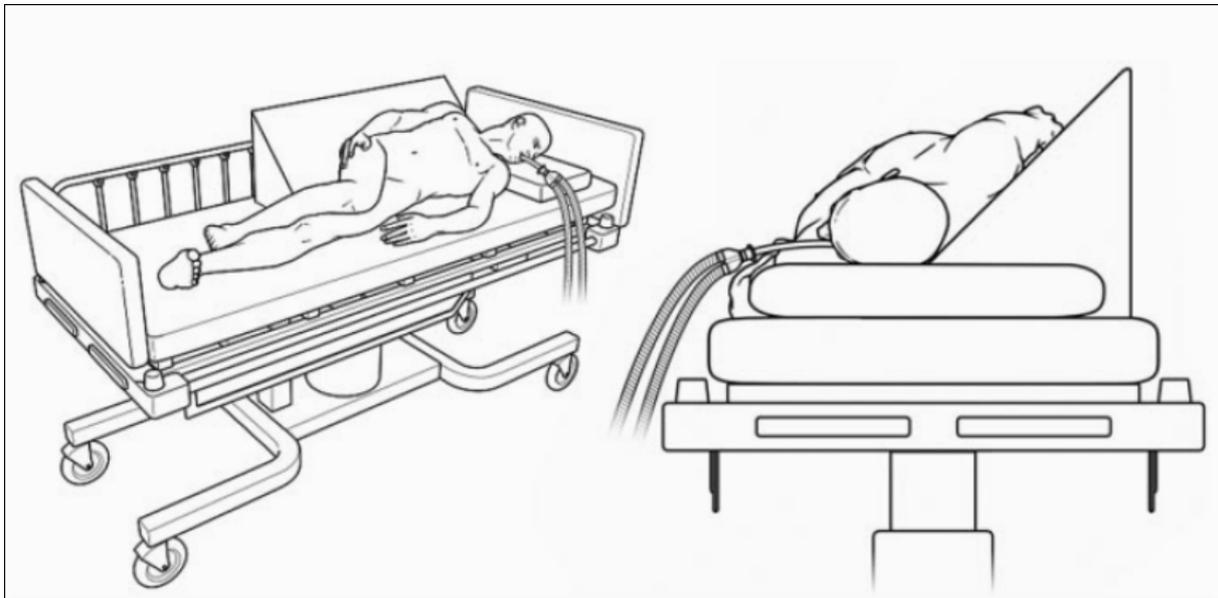


**Figure 26. Résultats de la méta analyse concernant les études comparant le décubitus ventral à la position demi assise (Référence 247).**

Trois études animales récentes (237,236,254) ont suggéré que le maintien de l'extrémité de la sonde d'intubation en dessous de la trachée pourrait être plus efficace que la position demi assise pour prévenir les microinhalations et les bronchopneumonies. La gravité influence en effet la clairance mucociliaire. Quand la trachée est verticale, le flot de mucus descendant vers les voies respiratoires inférieures est une source importante de contamination bactérienne.

Une étude de faisabilité a comparé les patients (n=10) en décubitus latérohorizontal aux patients en position demi assise (n =10) (10). Les auteurs n'ont pas constaté de différence significative concernant les microinhalations documentées par un dosage qualitatif de pepsine dans les aspirations trachéales, l'incidence de PAVM, la durée de ventilation mécanique ou la mortalité. Cependant, les patients en décubitus latérohorizontal présentaient significativement plus de jours vivants sans ventilation mécanique. Les limites de cette étude sont le petit nombre de patients étudiés et le dosage qualitatif de la pepsine. Une étude multinationale

randomisée prévoyant d'inclure 800 patients afin de déterminer l'impact de cette position sur la survenue de PAVM vient de commencer (ClinicalTrials.gov NCT01138540).



**Figure 27. Position de décubitus latérohorizontal (Référence 10).**

*Cette position est obtenue avec l'aide d'un support positionné derrière le torse. Le lit est horizontal et le patient est tourné d'un côté vers l'autre toutes les 2 à 4 heures.*

#### **1.2.6.4. Modulation de l'alimentation entérale**

Quelques mesures préventives concernant l'alimentation entérale et visant à réduire les régurgitations et les vomissements pourraient aider à réduire les microinhalations. La mesure du volume résiduel gastrique a été proposée pour éviter la distension gastrique et les microinhalations. Une étude observationnelle portant sur 153 patients a déterminé les facteurs indépendamment associés à l'intolérance digestive haute définie par un résidu gastrique de 150-500 mL à deux reprises, un résidu gastrique > 500 mL ou des vomissements (255). La sédation (OR [IC à 95%] 1,78 [1,17-2,71], p=0,007) et l'utilisation de catécholamines (1,81 [1,21-2,70], p=0,004) étaient indépendamment associées à l'intolérance digestive haute. Les

patients présentant une intolérance digestive haute avaient significativement plus de PAVM (43% versus 24%,  $p=0,01$ ), une durée de séjour en réanimation plus longue ( $23\pm 21$  versus  $15\pm 16$  j,  $p=0,007$ ) et une mortalité plus élevée (41% versus 25%,  $p=0,03$ ) comparés à ceux qui n'en avaient pas. Par contre, deux études randomisées n'ont pas confirmé ces résultats. La première est une étude portant sur 40 patients en réanimation, qui a évalué l'impact de l'arrêt de l'alimentation entérale si le résidu gastrique était  $> 400$  mL versus  $> 200$  mL sur les régurgitations et les microinhalations diagnostiquées par fluorométrie permettant de détecter la présence d'une couleur jaune dans les aspirations oropharyngées et trachéales provenant du produit fluorescent ajouté à l'alimentation entérale (256). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant les régurgitations, les microinhalations ou les PAVM. Quelques limites de cette étude doivent être soulignées. Le petit nombre de patients étudiés, l'utilisation d'un marqueur qualitatif de microinhalations et l'absence d'information sur les facteurs confondants, notamment la position de la tête du lit et la sédation. La deuxième est une étude multicentrique portant sur 329 patients intubés, ventilés et recevant une alimentation entérale par sonde gastrique, qui a comparé l'impact de l'arrêt de l'alimentation entérale si le résidu gastrique est  $>500$  mL versus  $> 200$  mL sur la survenue de complications gastrointestinales, l'apport calorique, la durée de ventilation mécanique et l'incidence de PAVM (257). Alors que l'apport calorique quotidien était significativement plus élevé dans le groupe résidu gastrique  $> 500$  mL comparé au résidu gastrique  $> 200$  mL, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les autres paramètres étudiés, notamment les PAVM.

L'utilisation de prokinétiques comme l'érythromycine ou le metoclopramide permet de réduire le résidu gastrique et le reflux gastroœsophagien et d'augmenter l'apport calorique chez le patient de réanimation (258). Cependant l'impact de ces prokinétiques sur les microinhalations et les PAVM n'est pas connu.

L'alimentation entérale par sonde nasoduodénale ou sonde de gastrostomie a été suggérée pour améliorer la tolérance de l'alimentation entérale, réduire l'incidence des vomissements et des PAVM. Heyland et col. (13) ont conduit une étude randomisée afin de déterminer l'impact de l'alimentation entérale par sonde postpylorique (n= 21) comparée à l'alimentation entérale par sonde nasogastrique (n=12) sur les régurgitations et les microinhalations du liquide gastrique diagnostiquées par l'ajout de <sup>99m</sup>Tc. Alors que les régurgitations étaient significativement moins fréquentes dans le groupe alimentation postpylorique comparé au groupe contrôle, la différence entre les deux groupes n'était pas significative en ce qui concerne les microinhalations du liquide gastrique. Une autre étude randomisée portant sur 51 patients et utilisant la même méthodologie n'a pas retrouvé de différence significative concernant l'incidence de microinhalations entre les patients recevant une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou par sonde postpylorique (12). Plusieurs études ont comparé l'impact de l'alimentation postpylorique à celui de l'alimentation gastrique sur la survenue de PAVM. Trois méta analyses sur ce sujet ont retrouvé des résultats contradictoires (259,260,261). Seule la méta analyse de Heyland et col.(259) a retrouvé une différence significative de l'incidence de PAVM en faveur de l'alimentation postpylorique. Trois études randomisées (portant sur 121, 104 et 104 patients, respectivement) publiées après ces méta analyses ont également retrouvé des résultats contradictoires (262,263,264). Alors que Hsu et col. (262) et Acosta-Escribano et col. (263) ont retrouvé une réduction significative de l'incidence de PAVM chez les patients recevant une alimentation postpylorique comparée à l'alimentation par sonde gastrique, White et col. (264) n'ont pas retrouvé de différence significative de PAVM entre les deux groupes.

Dans l'étude précédemment discutée de McClave et col. (256) comparant l'impact du volume résiduel gastrique sur les microinhalations, les auteurs ont constaté que les patients qui avaient une gastrostomie présentaient significativement moins de régurgitations que ceux

qui avaient une sonde nasogastrique. Cependant, aucune randomisation n'a été réalisée concernant ce paramètre et la réalisation de la gastrostomie était laissée à la discrétion des médecins. De plus, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les microinhalations. Une autre étude randomisée récente a comparé l'alimentation entérale par sonde de gastrostomie réalisée précocement dans les 24 h suivant l'intubation (n=20) à une alimentation entérale administrée par sonde nasogastrique (n=21) (187). L'incidence de PAVM était significativement moins élevée dans le groupe gastrostomie comparé au groupe contrôle (12% versus 44%,  $p < 0,05$ ). Le petit nombre de patients inclus et le caractère monocentrique de l'étude incluant uniquement des patients souffrant d'un traumatisme crânien incitent à la prudence lors de l'interprétation des résultats, ce qui souligne l'intérêt de réaliser d'autres études sur ce sujet.

#### **1.2.6.5. Facteurs de risque modifiables liés au patient**

Comme précisé précédemment, l'intubation est le facteur de risque principal de microinhalations chez le patient de réanimation. Il est donc logique de proposer une stratégie visant à diminuer la durée de l'intubation afin de prévenir les microinhalations. Plusieurs études observationnelles ont souligné un lien entre la sédation et la durée de ventilation mécanique invasive (265,266). De plus, des études randomisées ont souligné l'intérêt d'un arrêt quotidien de la sédation (267,268) ou d'un protocole de sédation piloté par les infirmières (269) afin de réduire la durée de ventilation mécanique. Une étude récente va jusqu'à proposer un protocole de «non sédation», qui consiste en l'utilisation courte de propofol chez certains patients, évitant ainsi une sédation plus lourde (270). Les patients du groupe «non sédation» avaient une durée de ventilation mécanique significativement plus courte que ceux du groupe sédation conventionnelle.

Les études évaluant les mesures préventives de microinhalations sont présentées dans les deux tableaux suivants.

**Tableau 3. Etudes *in vitro* et animales sur les mesures préventives des microinhalations**

Mesure préventive	1er auteur (Réf)	Résultats	Commentaire
Ballonnet en polyuréthane	Dullenkopf (169) Dave (227) Zanella (228) Lucangelo (8) Ouanes (182)	Diminution des fuites autour du ballonnet comparé au PVC	-
Ballonnet en latex guayule	Zanella (171) Zanella/2011 (228)	Diminution des fuites autour du ballonnet comparé au PVC Pas de différence comparé au polyuréthane	Pas de fuite même en l'absence de PEP
Ballonnet petit volume/basse pression	Young (9)	Diminution des fuites autour du ballonnet comparé au PVC	-
Ballonnet de forme conique	Dave (227)	-Sur trachée de large diamètre: ballonnet en polyuréthane de forme conique plus efficace que ballonnet en polyuréthane de forme cylindrique	-Sur trachée de petite taille: pas de différence significative entre les deux formes de ballonnet
	Zanella (228)	-Meilleure étanchéité avec ballonnet conique en PVC comparé au ballonnet cylindrique en PVC -Pas de différence entre les 2 types de ballonnets en polyuréthane	Trachée et sonde d'intubation de taille différente comparées à celles utilisées par Dave (Réf)
	Lichtenthal (207 )	Réduction significative des microinhalations comparé aux ballonnets de forme standard	-
Régulation continue de la $P_{bal}$	Weiss (241)	Régulation continue de la $P_{bal}$ plus efficace que la régulation par un manomètre concernant les fuites d'air	L'ajustement rapide de la $P_{bal}$ interfère avec les propriétés des ballonnets HVBP et favorise les fuites
PEP	Lucangelo (8) Pitts (172) Zanella (228) Ouanes (182)	-La PEP réduit significativement les fuites qui sont inversement corrélées au niveau de PEP	La PEP contrebalance la pression hydrostatique du liquide au dessus du ballonnet prévenant ainsi la progression du liquide vers les voies respiratoires inférieures
Mode ventilatoire	Pitts (172)	Fuites liquidiennes plus importantes en mode pression contrôlée qu'en mode volume contrôlé	Pour un volume courant donné, la pression inspiratoire maximale est plus élevée en ventilation en mode pression qu'en mode volume
Aspiration sous glottique	Berra (236)	Pas d'impact significatif sur la colonisation trachéobronchique	Lésions trachéales ischémiques chez les animaux recevant de l'aspiration sous glottique comparés aux témoins
Position latérohorizontale	Berra (236) Panigada (237) Bassi (254)	Réduction de la colonisation trachéobronchique par rapport à la position demi assise ou décubitus ventral	La gravité influence les mouvements des sécrétions oropharyngées. Quand la trachée est au dessus du plan horizontal, les sécrétions progressent vers les voies respiratoires inférieures et augmentent le risque de colonisation de l'arbre trachéobronchique.

PVC: polychlorure vinyle, PEP: pression expiratoire positive.

**Tableau 4. Etudes humaines sur les mesures préventives des microinhalations**

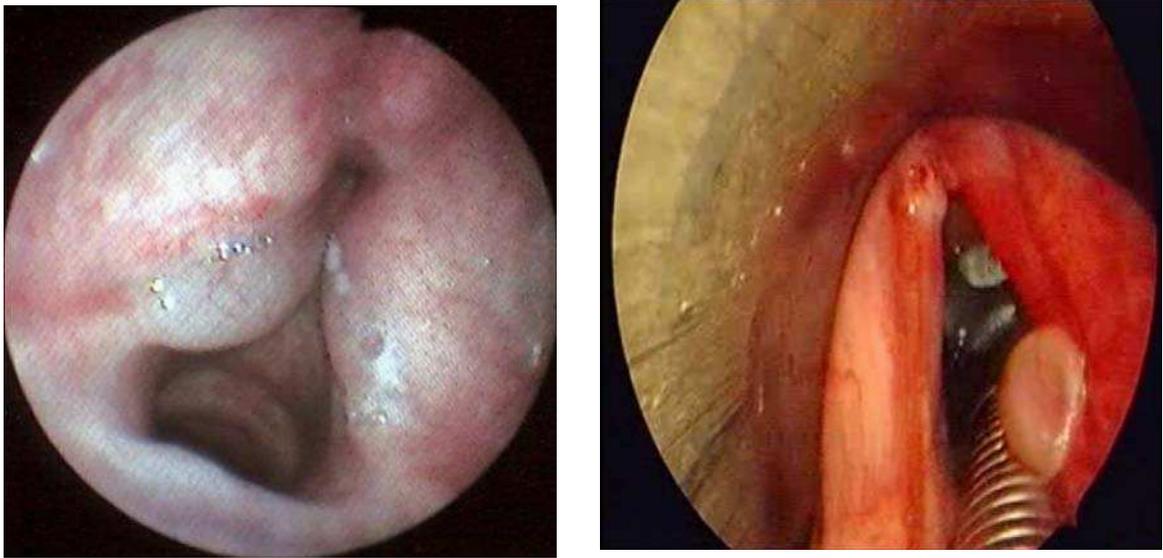
Mesure preventive	1er auteur (Réf)	Nbre patients/ dessin de l'étude	Résultats	Commentaires
Ballonnet en polyurethane	Lucangelo (8)	40/randomisée contrôlée	Réduction significative des microinhalations de bleu de méthylène	-Effet bénéfique additionnel de la PEP -Evaluation qualitative des microinhalations
Arrêt de la nutrition entérale pour un RG>400ml vs RG>200ml	McClave (256)	40/randomisée contrôlée	Pas de différence significative concernant l'incidence de régurgitation ou de microinhalations	-Billes jaunes ajoutées à l'alimentation entérale et détectées dans les sécrétions oropharyngées et les aspirations trachéales -Les patients présentant une gastrostomie d'alimentation avaient une incidence de régurgitation significativement moindre que les autres, sans différence concernant les microinhalations
Alimentation postpylorique	Esparza (12)	44/randomisée contrôlée	Pas de différence concernant l'incidence de microinhalations	Technétium 99-sulphur colloïde ajouté à l'alimentation entérale
	Heyland (13)	33/randomisée contrôlée	-Réduction significative de l'incidence de régurgitation -Pas de différence concernant l'incidence de microinhalations	Technétium 99-sulphur colloïde ajouté à l'alimentation entérale
Position demi assise	Torres (53)	19/cross over	-Réduction significative de l'incidence de microinhalations	Technétium 99-sulphur colloïde ajouté à l'alimentation entérale
	Orozco-Levi (54)	15/ cross over	-Réduction significative de l'incidence de microinhalations	Technétium 99-sulphur colloïde ajouté à l'alimentation entérale
Position latérohorizontale	Mauri (10)	20/ étude avant-après	-Pas de différence concernant l'incidence de microinhalations du contenu gastrique	-Mesure qualitative de la pepsine -Étude de faisabilité
Ballonnet petit volume/basse pression	Young (9)	38/randomisée contrôlée 67/ cohorte observationnelle	Réduction significative des microinhalations du bleu de méthylène	Evaluation qualitative des microinhalations

PEP: pression expiratoire positive, RG: résidu gastrique

### **1.3. Ischémie trachéale liée à l'intubation**

#### **1.3.1. Incidence des lésions laryngotrachéales post-intubation**

Peu d'études se sont intéressées à l'incidence des lésions laryngotrachéales post-intubation. Deux études récentes ont permis de démontrer que les lésions laryngées post-intubation restaient fréquentes et concernaient 73 à 80% des patients intubés. Tadié et col. (271) ont réalisé une étude prospective observationnelle portant sur 136 patients intubés  $\geq$  24h. Une fibroscopie laryngée a été réalisée dans les 6 heures suivant l'extubation. La durée médiane (min, max) d'intubation était de 3 j (24h, 56 j). 73% des patients avaient au moins une lésion laryngée (œdème, ulcère, granulome ou paralysie d'une corde vocale). L'œdème était l'anomalie la plus fréquente (54% des patients), suivi par l'ulcère (33%), la paralysie d'une corde vocale (19%) et le granulome (11%). La durée d'intubation (OR [IC à 95%] 1,11 [1,02-1,21]) et la curarisation au moment de l'intubation (0,13 [0,01-0,99]) étaient indépendamment associés à la survenue de lésions laryngées. Une dyspnée laryngée a été diagnostiquée chez 18 (13%) patients en post-extubation et était associée ( $p < 0,001$ ) à la présence d'œdème laryngé ou d'anomalies de la mobilité des cordes vocales. Ces lésions étaient associées à la durée d'intubation (1,05 [1,01-1,09]), à l'intubation en urgence (2,7 [1,2-6,4]) et au rapport taille du patient/taille de la sonde d'intubation (0,97 [0,95-0,99]).



**Figure 28. Lésions laryngées post-extubation (Référence 271).**

□ *dème laryngé non obstructif (gauche), granulome de la corde vocale droite (droite).*

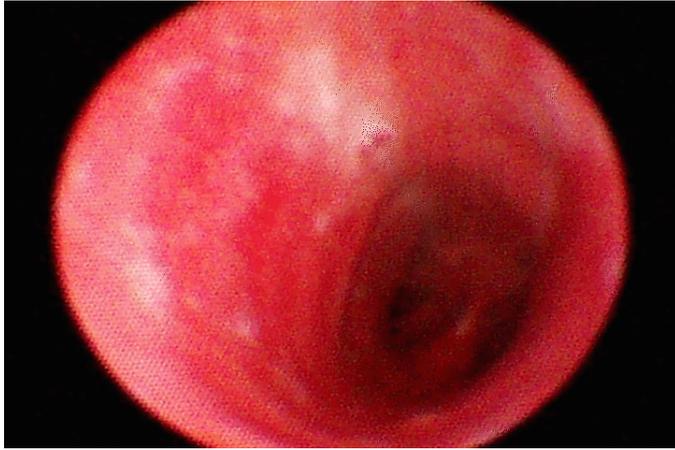
Megarbane et col. (272) ont réalisé une étude prospective portant sur 266 patients intubés pour intoxication médicamenteuse afin de déterminer l'incidence et les facteurs de risque de lésions laryngées dans cette population. La durée médiane (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> centiles) d'intubation était de 24h (13-52h). Une dyspnée laryngée a été diagnostiquée en post-extubation chez 9% des patients avec nécessité de réintubation chez 2% d'entre eux. Une fibroscopie laryngée a été réalisée chez 209 (79%) patients dans les 24 h suivant l'extubation. 80% des patients présentaient au moins une lésion laryngée en fibroscopie. L'œdème laryngé était la lésion la plus fréquente (65%), suivi par l'ulcère (31%), le granulome (7%), la diminution de la mobilité des cordes vocales (3%) et la subluxation des aryténoïdes (2%). La régression logistique a permis d'identifier deux facteurs de risque de lésions laryngées post-extubation: le sexe féminin (OR [IC à 95%] 2,6 [1,3-5,3]) et la durée d'intubation  $\geq 72$ h (6,4

[1,5-27,6]). Seules les lésions ischémiques trachéales seront discutées dans les paragraphes suivants.

A notre connaissance aucune étude récente n'a évalué l'incidence des lésions ischémiques trachéales. Deux études datant du début des années 1980 ont rapporté une incidence des lésions ischémiques trachéales variant de 31 à 95% chez les patients intubés (7,273). Dans ces études des sondes d'intubation munies d'un ballonnet HVBP ont été utilisées.

Stauffer et col. (7) ont examiné les lésions trachéales post-intubation en post mortem chez 41 patients. L'œdème et l'inflammation muqueuse étaient les lésions les plus fréquentes (88% des patients), suivies des ulcères (20%) et des hémorragies sous muqueuses (14%). La majorité de ces lésions étaient localisées au niveau de la zone de contact avec le ballonnet de la sonde trachéale.

Kastanos et col. (273) ont conduit une étude prospective observationnelle portant sur 19 patients de réanimation nécessitant une intubation pour déterminer l'incidence des lésions laryngotrachéales. La fibroscopie réalisée dans les deux semaines suivant l'extubation a permis de diagnostiquer des lésions trachéales chez 6 (31%) patients. Des granulomes ont été diagnostiqués chez 5 (26%) patients au niveau de l'extrémité de la sonde trachéale. Ces granulomes étaient multiples, mesuraient jusqu'à 1,5 cm de diamètre et prédominaient au niveau de la paroi trachéale antérieure. Un érythème circulaire au niveau du ballonnet de la sonde trachéale a été diagnostiqué chez 3 (15%) patients. Cet érythème n'était pas accompagné d'ulcère. La faible incidence des lésions trachéales retrouvée dans cette étude est probablement liée au délai important entre l'extubation et la réalisation de la fibroscopie.



**Figure 29. Lésions ischémiques trachéales constatées en fibroscopie post-extubation (données personnelles).**

*En haut: érythème diffus. Au milieu et en bas: lésions ischémiques avec une muqueuses blanchâtre associées à des ulcérations.*

## **1.3.2. Physiopathologie des lésions ischémiques trachéales**

### **1.3.2.1. Pression du ballonnet de la sonde trachéale**

#### **1.3.2.1.1. Mesure de la pression du ballonnet trachéal**

Plusieurs études ont démontré que la  $P_{bal}$  n'était pas systématiquement mesurée et ajustée chez les patients intubés en réanimation, dans les services d'urgence ou les blocs opératoires (179,177,174,175,274,275). Une étude récente s'est intéressée à l'application des mesures préventives de PAVM dans les services de réanimation dans 13 pays européens (276). 675 infirmières et 872 médecins ont répondu au questionnaire comportant une vingtaine d'items. 80% des réponses (87% des infirmières et 75% des médecins) indiquaient que la  $P_{bal}$  était surveillée régulièrement. Ce pourcentage n'était que de 73% en France. Une autre étude prospective observationnelle récente portant sur 1369 patients s'est intéressée aux erreurs médicales rapportées par 70 services de réanimation en France (277). 1992 erreurs médicales ont été rapportées chez 367 (26.8%) patients (2.1 erreurs / 1000 j d'hospitalisation). La surpression du ballonnet trachéal (261 erreurs représentant 81 / 1000 j d'hospitalisation) était la deuxième erreur en terme de fréquence après les erreurs d'administration d'insuline. D'autres études ont démontré que la  $P_{bal}$  mesurée avec un manomètre était fréquemment hors des valeurs recommandées (20-30 cmH<sub>2</sub>O) (178,278,176). Ces données suggèrent que la  $P_{bal}$  doit être mesurée avec un manomètre et ajustée afin d'éviter les complications liées à la souspression et à la surpression du ballonnet. La palpation du ballonnet externe est utilisée par certains médecins ou infirmiers pour estimer la  $P_{bal}$ . Une étude récente portant sur 41 urgentistes travaillant dans 5 services d'urgences confirme que la sensibilité cette méthode est faible (22%) et qu'elle doit être abandonnée (279).

Une étude récente mesurant la  $P_{bal}$  avec un manomètre manuel s'est intéressée à son évolution dans le temps (280). 88 séquences de mesure de la  $P_{bal}$  ont été analysées. La  $P_{bal}$  a été ajustée à 30 cmH<sub>2</sub>O, puis mesurée à H2, H4 et H6. Les auteurs ont constaté une

diminution de la  $P_{bal}$  de 10,7% à H2, 9,8% à H4 et de 4% à H8. Il paraîtrait logique de proposer la mesure et l'ajustement de la  $P_{bal}$  de manière plus rapprochée que toutes les 8 h. Cependant, deux études récentes ont démontré que la simple connexion du manomètre manuel au ballonnet extérieur est associée à une chute brutale de la  $P_{bal}$  avec un risque de microinhalation important (240,281). L'un des moyens proposés pour éviter la chute de la  $P_{bal}$  lors de la connexion du manomètre est de mettre en place un robinet trois voies connecté à la valve du ballonnet extérieur et permettant de brancher le manomètre sans provoquer de chute de pression. La sécurité et l'efficacité de cette manœuvre restent à évaluer.

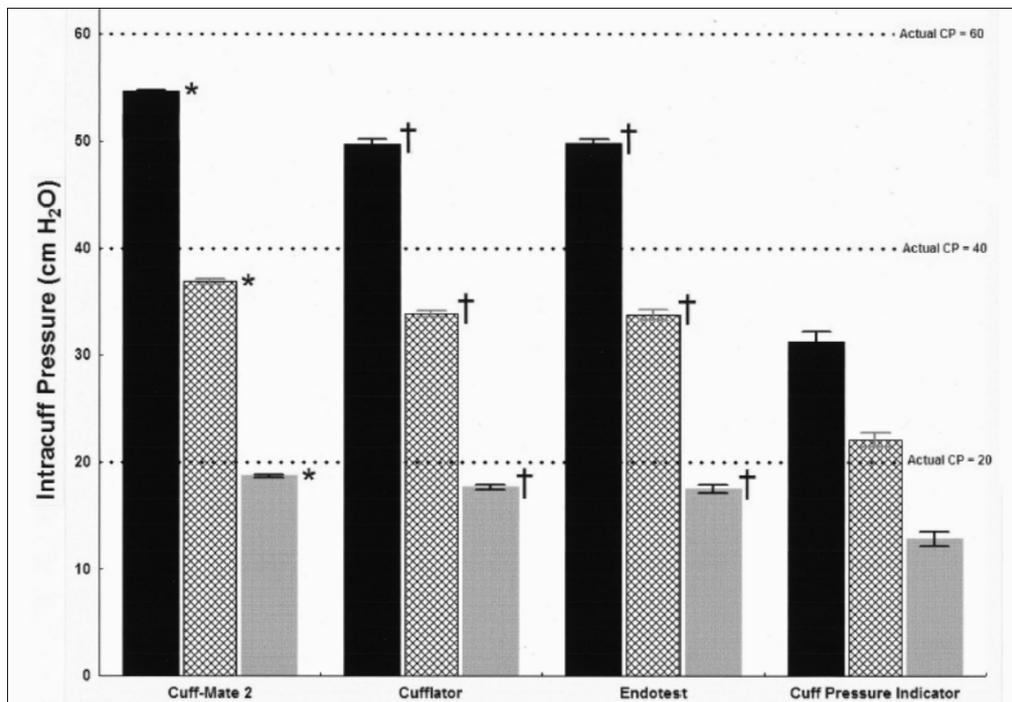
Blanch a conduit une étude *in vitro* afin de déterminer l'efficacité des manomètres manuels utilisés pour mesurer la  $P_{bal}$  (281). Quatre manomètres manuels utilisés dans les services de réanimation ont été comparés au gold standard (appareil calibré d'analyse du volume et de la pression) sur 10 sondes d'intubation en répétant les mesures 3 fois. Des variations importantes ont été constatées dans la  $P_{bal}$  mesurée avec ces appareils. Aucun de ces appareils n'a mesuré la  $P_{bal}$  correctement de manière constante.



**Figure 30. Manomètres manuels pour mesurer la  $P_{bal}$  (Référence 281).**

*(A) Cuff-Mate 2, (B) Cufflator, (C) Cuff pressure inflator, (D) Endotest*

Les erreurs de mesure de la  $P_{bal}$  à l'aide de ces manomètres étaient plus importantes pour les  $P_{bal}$  élevées. Cependant, la mesure de la  $P_{bal}$  était correcte dans la majorité des cas. La mesure de la  $P_{bal}$  par un manomètre reste donc recommandée, car elle permet souvent d'éviter les complications, du moins celles liées à la surpression du ballonnet.



**Figure 31. Efficacité des manomètres manuels dans la mesure d'une  $P_{bal}$  à 60 (en noir), 40 (en pointillé) et 20 cmH<sub>2</sub>O (en gris) (Référence 281).**

*\* $p < 0.05$  comparés aux autres manomètres. † $p < 0.05$  comparé à Cuff-Mate 2 et à Cuff Pressure Indicator*

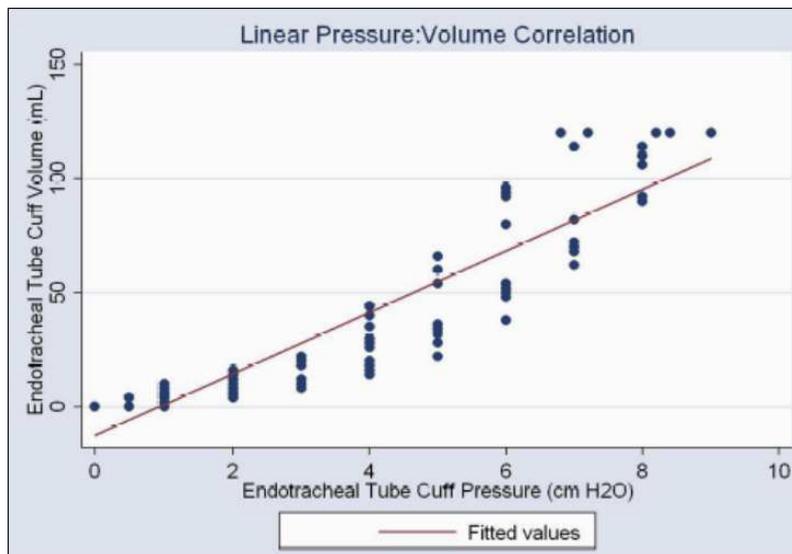
Une étude prospective récente de type cross over portant sur 32 patients a évalué l'impact de la surveillance continue de la pression ballonnet associée à un système d'alarme sur l'incidence des souspressions et surpressions du ballonnet (282). La  $P_{bal}$  a été enregistrée en continu pendant deux périodes de 24h: une période de soins habituels et une période intervention (alarme et ajustement). Les auteurs ont confirmé que la  $P_{bal}$  diminuait avec le

temps ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de mesures de la  $P_{bal}$  hors norme (20-30  $cmH_2O$ ) a significativement diminué entre la période des soins habituels et la période d'intervention (51,7% versus 11,1%,  $p < 0,001$ ). Cependant, une alarme a été déclenchée  $35 \pm 35$  fois / patient / J ( $7-190$  fois / patient / j). De plus, la majorité de ces alarmes étaient liées à une augmentation temporaire de la  $P_{bal}$  en raison de toux, de mobilisation ou d'agitation et ne justifiaient pas une intervention. De plus, l'ajout d'une alarme sonore supplémentaire en réanimation ne semble pas approprié, les nuisances sonores étant l'une des sources d'inconfort, de manque de sommeil et de stress post-traumatique pour les patients (283). Ces alarmes pourraient de même constituer une source d'inconfort et de burn-out pour l'équipe soignante (284). La charge en soins de cette intervention n'a pas été évaluée. Cependant, le nombre d'interventions sur le ballonnet était de  $8 \pm 3$  fois / patient / J. Les auteurs ne précisaient pas le nombre de déplacements de l'infirmière pour vérifier si l'alarme nécessitait une intervention.

#### **1.3.2.1.2. Facteurs influençant la pression du ballonnet trachéal**

Plusieurs facteurs influencent la  $P_{bal}$ , notamment le volume d'air injecté dans le ballonnet, la taille de la trachée et le rapport entre le diamètre du ballonnet et celui de la trachée. Hoffman et col. (285) ont conduit une étude portant sur 4 animaux intubés avec une sonde N° 7 (Mallinckrodt, Hazelwood, MO) et anesthésiés, afin de déterminer la relation entre le volume d'air injecté dans le ballonnet et la  $P_{bal}$ . La quantité d'air injectée variait d'une quantité minimale permettant de détecter une  $P_{bal}$  à une quantité nécessaire pour générer une  $P_{bal}$  à 120  $cmH_2O$ . La corrélation de Spearman entre le volume et la pression était de 0,969 ou approximativement 97% suggérant une corrélation linéaire presque parfaite. Cette corrélation se traduit par le fait que l'ajout d'une certaine quantité d'air au-delà de la  $P_{bal}$  maximale recommandée (30  $cmH_2O$ ) ne devrait pas générer une élévation très importante de la  $P_{bal}$ . Au contraire si la corrélation entre le volume et la pression était logarithmique, l'injection d'une

quantité d'air minimale au-delà de la  $P_{bal}$  nécessaire pour obtenir une étanchéité aurait généré une élévation très importante de la  $P_{bal}$ .



**Figure 32. Corrélation entre la pression et le volume du ballonnet (Référence 285).**

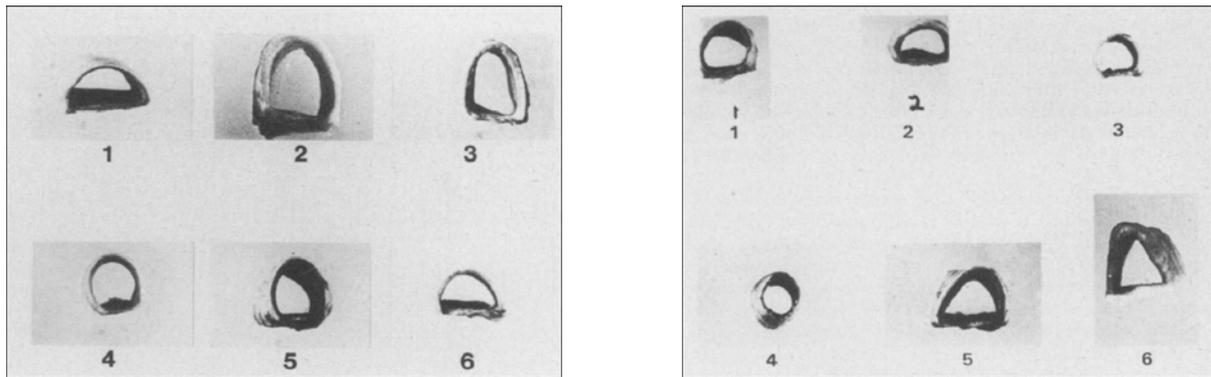
Sengupta et col. (286) ont conduit une étude multicentrique portant sur 93 patients nécessitant une intubation pour anesthésie générale. Les anesthésistes ayant en charge ces patients n'étaient pas informés de l'objectif de l'étude et réalisaient les soins selon les protocoles habituels. Une heure après le début de l'anesthésie la  $P_{bal}$  a été mesurée et le ballonnet a été dégonflé en mesurant la quantité d'air qu'il contenait 0,5 ml d'air a été ensuite injecté de manière répétée jusqu'à l'obtention d'une  $P_{bal}$  à 20 cmH<sub>2</sub>O. Les auteurs ont retrouvé une corrélation linéaire entre le volume d'air dans le ballonnet et la  $P_{bal}$ . Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre le volume d'air mesuré dans le ballonnet et l'âge, le sexe, la taille du patient ou la taille de la sonde d'intubation, suggérant que la taille de la

trachée n'avait aucun impact sur la  $P_{bal}$ . Cependant, le volume d'air injecté dans le ballonnet en début d'intervention était variable et aucune conclusion définitive ne peut donc être tirée.

Lichtenthal et Borg (287) ont conduit une étude récente, dont les résultats sont uniquement publiés sous forme d'abstract, afin de déterminer la relation entre le volume d'air injecté dans le ballonnet, la taille de la trachée et la  $P_{bal}$ . Quatre trachées animales de taille différente (18 mm, 20 mm, 23 mm et 26 mm) ont été intubées avec 6 types différents de sondes d'intubation N° 7,5 et maintenues hydratées par sérum salé isotonique. Les ballonnets ont été gonflés par injection de 1 ml d'air, répétée jusqu'à un volume de 12 ml d'air ou une  $P_{bal}$  minimale à 40 cmH<sub>2</sub>O. La relation entre le volume et la  $P_{bal}$  était linéaire après une  $P_{bal}$  à 30 cmH<sub>2</sub>O. Le diamètre trachéal influençait la quantité d'air nécessaire pour obtenir une  $P_{bal}$  donnée. Le type de ballonnet (HVBP versus PVHP) influençait la courbe pression/volume du ballonnet. Les ballonnets en polyuréthane avaient une corrélation pression/volume moins linéaire que les ballonnets en PVC en raison du caractère moins extensible du polyuréthane.

Bernhard et col. (288) ont réalisé une étude *in vitro* afin d'évaluer l'impact des caractéristiques physiques du ballonnet sur la  $P_{bal}$ . 13 sondes trachéales N° 8, de marques différentes ont été testées sur une trachée artificielle ventilée en volume contrôlé avec un ballonnet gonflé au minimum pour éviter les fuites aériennes. Les résultats montrent que le diamètre du ballonnet, son épaisseur, sa compliance et sa géométrie, ainsi que la taille de la trachée, la courbure de la sonde trachéale et sa position dans la trachée influencent la  $P_{bal}$ .

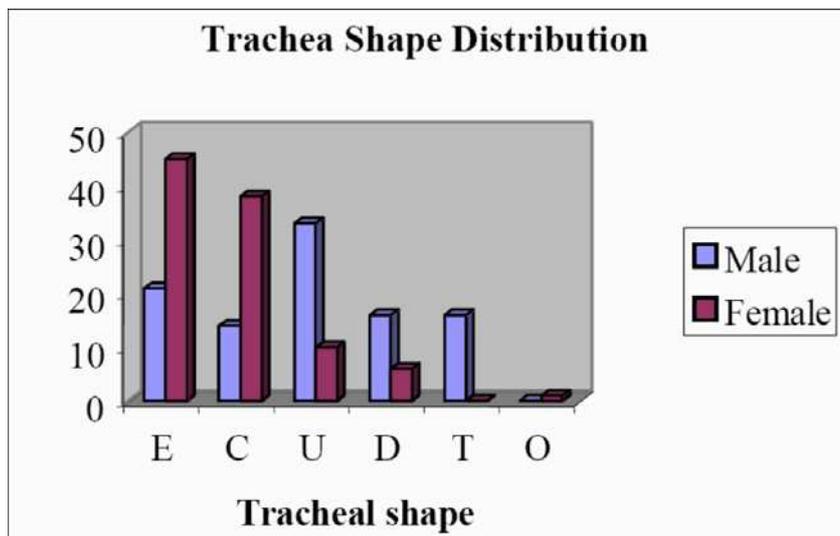
La forme de la trachée est variable. Dans une étude autopsique réalisée sur 200 cadavres Mehta et Myat ont évalué la forme, la circonférence de la trachée et leurs relations avec le sexe (289). Chez les femmes, la circonférence moyenne était de 57,5 mm (50-60 mm), la forme elliptique était la plus fréquente (45%), suivie de la forme en C (38%). Chez les hommes, la circonférence moyenne était de 68,7 mm (60-79 mm), la forme en U était la plus fréquente (33%) suivie par la forme elliptique (21%).



**Figure 33. Forme de la trachée selon les résultats d'une étude autopsique réalisée sur 200 cadavres (Référence 289).**

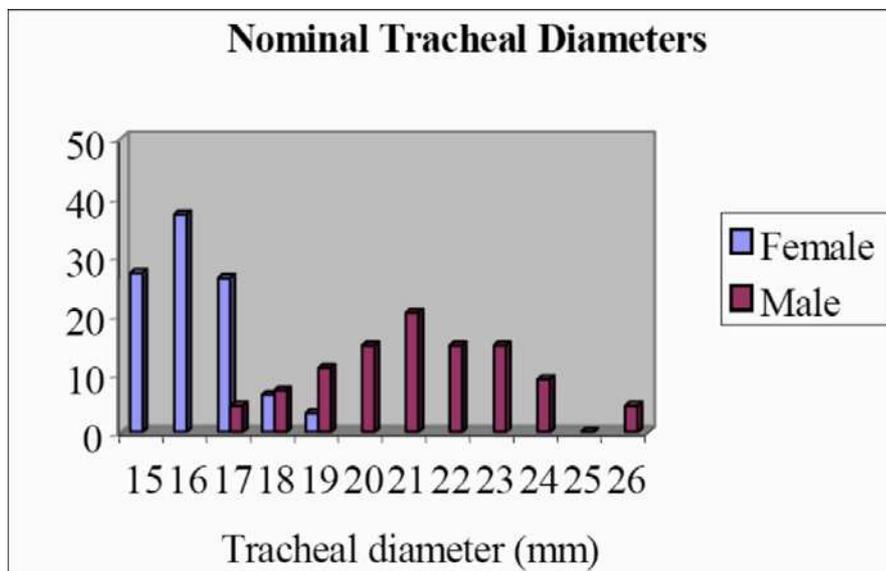
*A gauche: 1) forme en D symétrique, 2) forme en U symétrique, 3) forme en U asymétrique, 4) forme en C symétrique, 5) forme en U symétrique, 6) forme en D asymétrique*

*A droite: 1) forme en C symétrique 2) forme elliptique asymétrique, 3) forme elliptique symétrique, 4) forme circulaire, 5) forme triangulaire asymétrique, 6) forme triangulaire symétrique.*



**Figure 34. Distribution de la forme trachéale chez les hommes et les femmes (Référence 289).**

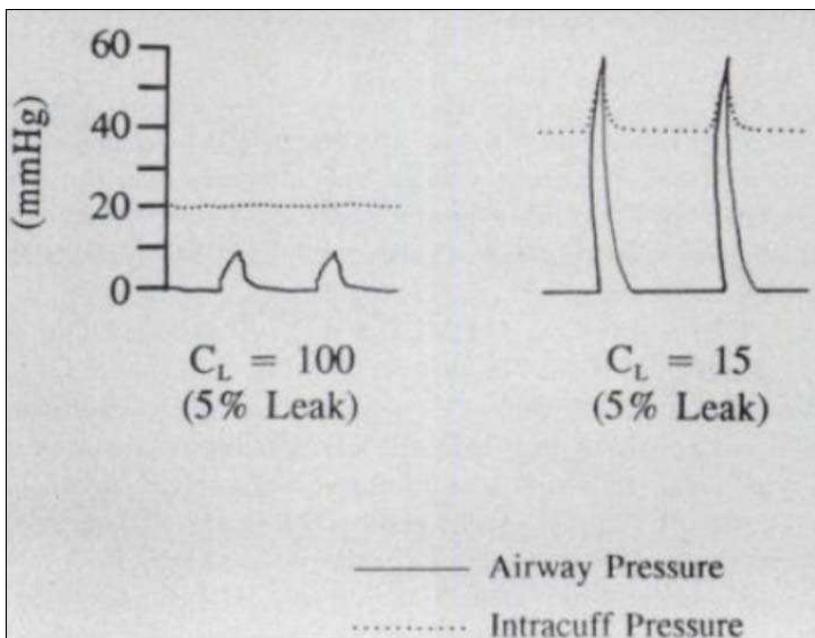
La taille de la trachée varie en fonction du sexe et de la taille de l'individu. Chandler et Crawley (290) ont réalisé une étude chez 120 patients nécessitant une intubation pour anesthésie générale. Le diamètre de la trachée a été estimé en utilisant le ballonnet des sondes PVHP comme instrument de mesure. Le diamètre moyen du ballonnet permettant d'obtenir une étanchéité était de  $16,2 \pm 1,2$  mm et  $20,8 \pm 2,3$  mm chez les femmes et les hommes respectivement. Afin d'obtenir une étanchéité avec les sondes HVBP, l'utilisation de sondes munies d'un ballonnet de 20,5 mm et de 27,5 mm de diamètre (chez l'homme et la femme, respectivement) est recommandée.



**Figure 35. Variations du diamètre de la trachée selon les résultats d'une étude réalisée chez 120 adultes nécessitant une anesthésie (Référence 290).**

La température du patient pourrait influencer la  $P_{bal}$ . Deux études réalisées chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiovasculaire sous circulation extracorporelle ont trouvé le même résultat, indiquant que la  $P_{bal}$  diminuait significativement pendant la période d'hypothermie comparée à la période de normothermie (291). Ce résultat peut être expliqué par la loi de Gay-Lussac selon laquelle le volume d'un gaz refroidi diminue de  $1/273^{\text{ème}}$  du volume original par degré de température en moins.

Comme discuté précédemment, il existe une corrélation entre la  $P_{bal}$  et la PIM. Chez les patients présentant une diminution importante de la compliance pulmonaire l'étanchéité aérienne est obtenue au prix d'une surpression du ballonnet. Guyton et col. (292) ont réalisé une étude *in vitro* afin d'évaluer la relation entre la compliance pulmonaire et la  $P_{bal}$ . 3 types de sondes d'intubation HVBP de 2 tailles différentes (7 ou 8 mm) ont été étudiés grâce aux trachées artificielles ventilées avec une compliance à 100 ml/cmH<sub>2</sub>O ou à 15 ml/cmH<sub>2</sub>O. Le ballonnet a été gonflé jusqu'à l'obtention de fuites représentant 5% ou 10% du volume minute. Les auteurs ont constaté que la diminution de la compliance pulmonaire était significativement associée à une élévation de la  $P_{bal}$  de toutes les sondes d'intubation au dessus du seuil recommandé, surtout quand les fuites aériennes étaient <10% du volume minute. L'augmentation la moins importante de la  $P_{bal}$  a été constatée sur le ballonnet le plus long.



**Figure 36. Relation entre la  $P_{bal}$  et la compliance pulmonaire (Référence 292).**

Il convient de préciser que la  $P_{\text{bal}}$  mesurée peut être différente de la pression au niveau de la muqueuse trachéale exercée par le ballonnet. Alors que pour les sondes d'intubation HVBP une  $P_{\text{bal}}$  à 30 cmH<sub>2</sub>O génère une pression équivalente au niveau de la muqueuse trachéale, pour une sonde munie d'un ballonnet PV/BP une  $P_{\text{bal}}$  à 80 cmH<sub>2</sub>O génère une pression au niveau de la muqueuse trachéale de 30 cmH<sub>2</sub>O en raison d'une force élastique au niveau de la paroi du ballonnet de 50 cmH<sub>2</sub>O (293). Une étude récente s'est intéressée à la relation entre le volume d'air injecté dans le ballonnet de la sonde d'intubation et la pression exercée par ce dernier au niveau de la muqueuse trachéale. 19 cadavres ont été intubés avec une sonde conventionnelle (Tyco Healthcare Nellcor Mallinckrodt) et la pression trachéale a été directement mesurée en utilisant un capteur de pression (294). Les auteurs ont constaté que l'augmentation du volume d'air injecté dans le ballonnet était associée à une augmentation de la pression trachéale latérale pouvant excéder la pression de perfusion de la muqueuse. Une autre étude *in vitro* récente s'est intéressée à la relation entre la  $P_{\text{bal}}$ , la pression trachéale et la pression dans les voies respiratoires (295). Les auteurs ont constaté qu'il y avait une corrélation significative entre la  $P_{\text{bal}}$  et la pression trachéale. Ils ont par ailleurs calculé une formule basée sur la différence entre la  $P_{\text{bal}}$  et la pression des voies respiratoires qui pourrait être utilisée afin de déterminer le degré d'obstruction de la sonde trachéale.

#### **1.3.2.1.3. Surpression du ballonnet et ischémie trachéale**

Plusieurs études animales et une étude chez l'homme ont démontré que la surpression ballonnet était associée à la survenue d'ischémie trachéale. Ces lésions sont plus importantes avec les ballonnets PVHP qu'avec les ballonnets HVBP.

Nordin (296) a conduit une étude animale afin d'évaluer l'impact de la pression trachéale latérale sur les lésions ischémiques liées à l'intubation. Des lésions superficielles ont été constatées après 15 minutes d'intubation avec une pression trachéale à 27 cmH<sub>2</sub>O. Avec

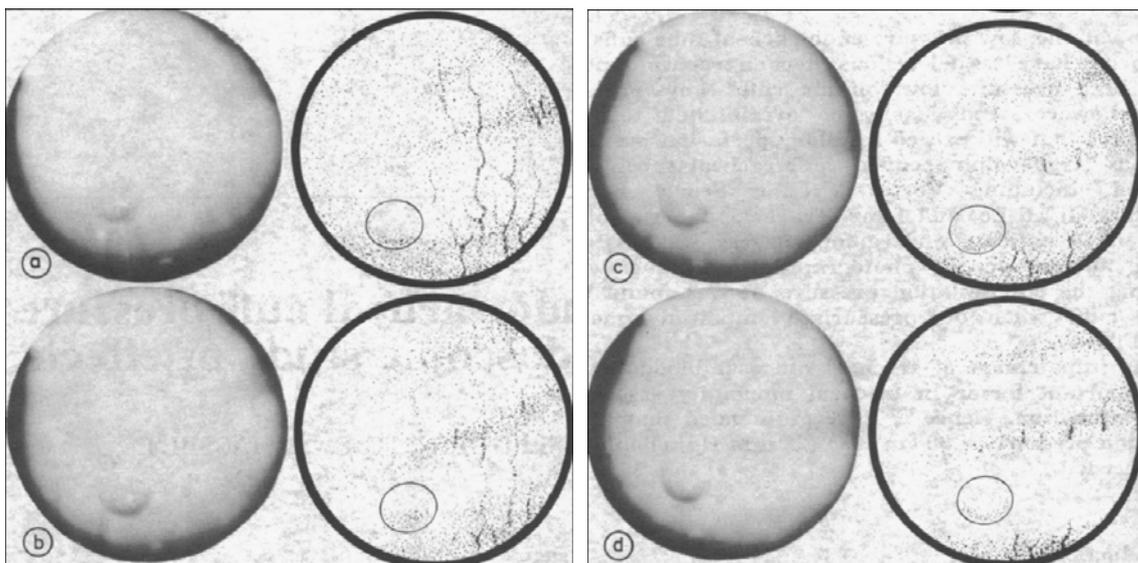
une pression trachéale à 68 cmH<sub>2</sub>O il existait un dénudement partiel de la membrane basale. Ces lésions s'aggravaient avec le temps (au-delà de 15 minutes). Au-delà de 15 minutes à une pression trachéale latérale de 136 cmH<sub>2</sub>O, il y avait des lésions incluant la membrane basale et la muqueuse stromale qui étaient plus sévère avec le temps. L'auteur a conclu que les lésions constatées dépendaient plus de la pression exercée par le ballonnet sur la paroi trachéale latérale que de la durée d'intubation si celle-ci était inférieure à 4 heures. Une autre étude animale récente a évalué l'impact de la P<sub>bal</sub> sur les lésions ischémiques trachéales (297). L'examen histologique des trachées a retrouvé une érosion épithéliale avec infiltration sous muqueuse de neutrophiles et hémorragies sous muqueuses. Ces lésions étaient absentes ou très modérées chez les animaux qui avaient une P<sub>bal</sub> basse comparés avec ceux qui avaient une P<sub>bal</sub> élevée.

Plusieurs études ont comparé les lésions trachéales provoquées par les sondes d'intubation HVBP versus les sondes PVHP. Homi et col. (298) n'ont pas trouvé de différence significative concernant la profondeur des lésions trachéales constatées chez les animaux intubés avec une sonde HVBP comparées aux sondes PVHP. Par contre Loeser et col. (299) ont trouvé des lésions plus profondes mais moins étendues avec les sondes PVHP par rapport aux sondes HVBP. Dans ces études le ballonnet était gonflé jusqu'à l'obtention d'une étanchéité.

L'impact de la pression trachéale latérale sur la perfusion trachéale a été étudié chez le lapin et chez le chien. Dorbin et Canfield (300) ont démontré une réduction du débit sanguin trachéal de 40-60% chez des chiens intubés avec une sonde PVHP. Nordin (296) a constaté une ectasie sinusoidale dans la muqueuse trachéale chez le lapin avec une augmentation du débit sanguin (X10) suivant l'intubation et avant gonflement le ballonnet. Cette hyperémie était suivie d'une réduction du débit sanguin trachéal de 40% à une pression trachéale latérale

de 27-82 cmH<sub>2</sub>O. La perfusion trachéale était extrêmement réduite à une pression trachéale > à 109 cmH<sub>2</sub>O.

Seegobin et Hasselet (168) ont réalisé une étude chez 40 patients nécessitant une intubation pour anesthésie générale avec une sonde HVBP afin de déterminer l'impact de la P<sub>bal</sub> sur la perfusion trachéale. La P<sub>bal</sub> a été ajustée à 30 cmH<sub>2</sub>O, puis augmentée par palier de 10 cmH<sub>2</sub>O jusqu'à 100 cmH<sub>2</sub>O. Après chaque augmentation de la P<sub>bal</sub>, la zone de contact avec le ballonnet a été photographiée avec un fibroscope à travers le ballonnet. Les auteurs ont constaté que la perfusion de la muqueuse trachéale était réduite au dessus de 30 cmH<sub>2</sub>O et totalement supprimée au dessus de 50 cmH<sub>2</sub>O. Ils ont également constaté que la réduction maximale du flux sanguin se situait au niveau du contact du ballonnet avec les anneaux trachéaux.



**Figure 37. Effets de la pression du ballonnet sur la perfusion de la muqueuse trachéale (Référence 168).**

*a) 30 cmH<sub>2</sub>O, b) 40 cmH<sub>2</sub>O, c) 50 cmH<sub>2</sub>O, d) 100 cmH<sub>2</sub>O*

Deux études utilisant des capteurs de pression placés au niveau de la zone de contact avec le ballonnet et ailleurs dans la trachée ont démontré que la pression au niveau de la

muqueuse était hétérogène à l'intérieur de la zone au contact du ballonnet et entre cette dernière et les autres zones (301,302). En effet, cette pression était plus élevée au niveau de la paroi antérieure qu'à celui de la paroi postérieure. Ceci est probablement lié au fait que la paroi trachéale antérolatérale cartilagineuse est moins élastique que la paroi membraneuse postérieure. La prédominance des lésions ischémiques trachéales au niveau de la paroi antérieure peut donc s'expliquer par ces données. Ces études ont également démontré que la position de la tête modifiait la  $P_{bal}$  sans influencer la pression de la muqueuse trachéale. Ces résultats peuvent être expliqués par la redistribution de la pression exercée au niveau des parois trachéales, qui ont une élasticité différente. Il est important de préciser que la mesure de la pression trachéale à l'aide des capteurs de pression qui a longtemps été considérée comme la référence a été remise en question récemment par Horisberger et col. (303). Ces auteurs ont constaté que cette méthode sous-estimait la pression trachéale par rapport à celle consistant à placer une membrane au contact de la trachée et du ballonnet.

L'une des causes rapportées de surpression du ballonnet est l'utilisation du protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) pendant l'anesthésie (304,305). Une étude clinique a démontré que le gonflage du ballonnet trachéal avec un mélange air- $N_2O$  pouvait prévenir le surgonflage du ballonnet et les lésions ischémiques trachéales (306). Cependant, la variation des concentrations de  $N_2O$  pendant l'anesthésie était associée à un sousgonflage ou à un surgonflage du ballonnet (306,307). Combes et col. (308) ont réalisé une étude randomisée portant sur 15 patients intubés pour anesthésie générale (comportant l'utilisation de  $N_2O$ ) afin de comparer l'effet du gonflage du ballonnet avec du sérum salé physiologique par rapport au gonflage avec de l'air sur la survenue de lésions ischémiques trachéales. Une fibroscopie trachéale a été réalisée après l'extubation pour évaluer les lésions trachéales. L'incidence des signes cliniques (mal de gorge) et des lésions ischémiques trachéales était significativement moins élevée chez les patients dont le ballonnet était gonflé avec le sérum salé isotonique que chez ceux dont le

ballonnet était gonflé avec de l'air. La solubilité élevée du N<sub>2</sub>O dans le sang crée un gradient élevé entre le sang et l'air contenu dans le ballonnet favorisant la diffusion du N<sub>2</sub>O dans le ballonnet. Par contre, quand le ballonnet est gonflé avec du sérum salé isotonique la diffusion du N<sub>2</sub>O n'entraîne pas d'augmentation du volume du liquide selon un principe physique bien connu.

### **1.3.2.2. Forme et matériau du ballonnet de la sonde trachéale**

Il existe différentes formes de ballonnets pour les sondes trachéales: standard, conique ou cylindrique. D'autre part, plusieurs matériaux sont utilisés de nos jours pour fabriquer ces ballonnets: PVC, polyuréthane, silicone ou guayule latex. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de la forme ou du matériau du ballonnet sur les lésions ischémiques trachéales. Cependant, quelques études *in vitro* ont souligné une corrélation entre l'aspect du ballonnet, ses autres caractéristiques physiques et la P<sub>bal</sub> (288,227). De plus, une étude récente a comparé les effets de la silicone à ceux du PVC sur la pression de la muqueuse trachéale (293). La première partie de cette étude était *in vitro* utilisant un tube cylindrique de 22 mm comme trachée artificielle intubée par une sonde HVBP en PVC ou une sonde PVBP en silicone. La pression exercée par les deux sondes sur la trachée artificielle était similaire malgré une différence au niveau de la P<sub>bal</sub> (30 cmH<sub>2</sub>O et 80 cmH<sub>2</sub>O, respectivement). Comme expliqué précédemment, cette différence est liée à la force élastique du ballonnet, qui est de 50 cmH<sub>2</sub>O. Dans la deuxième partie de l'étude, la pression de la muqueuse trachéale a été estimée par deux méthodes différentes. La première consistait à déterminer le niveau de PEP nécessaire pour entendre des fuites aériennes pendant une manœuvre de recrutement. Les auteurs ont postulé que si la PEP était supérieure ou égale à la pression d'occlusion trachéale (pression de la muqueuse) aucune fuite aérienne ne devrait être entendue au niveau de la bouche ou à l'auscultation de la nuque. Ainsi pendant des manœuvres de recrutement réalisées avec une PEP allant jusqu'à 40 cmH<sub>2</sub>O chez des patients

consécutifs intubés avec une sonde HVBP en PVC ou PVBP en silicone, ils ont comparé la pression estimée de la muqueuse trachéale dans les deux groupes. Les auteurs n'ont pas constaté de différence significative au niveau de la PEP minimale provoquant des fuites entre les deux groupes ( $32\pm 0,7$  versus  $30\pm 0,8$  cmH<sub>2</sub>O, respectivement). Dans la troisième partie les auteurs ont comparé la distorsion anatomique trachéale liée au ballonnet. Cette distorsion a été définie comme la différence entre le diamètre de la trachée au niveau du centre du ballonnet et la moyenne du diamètre trachéal au dessus et en dessous du ballonnet. Là encore, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux types de ballonnets.



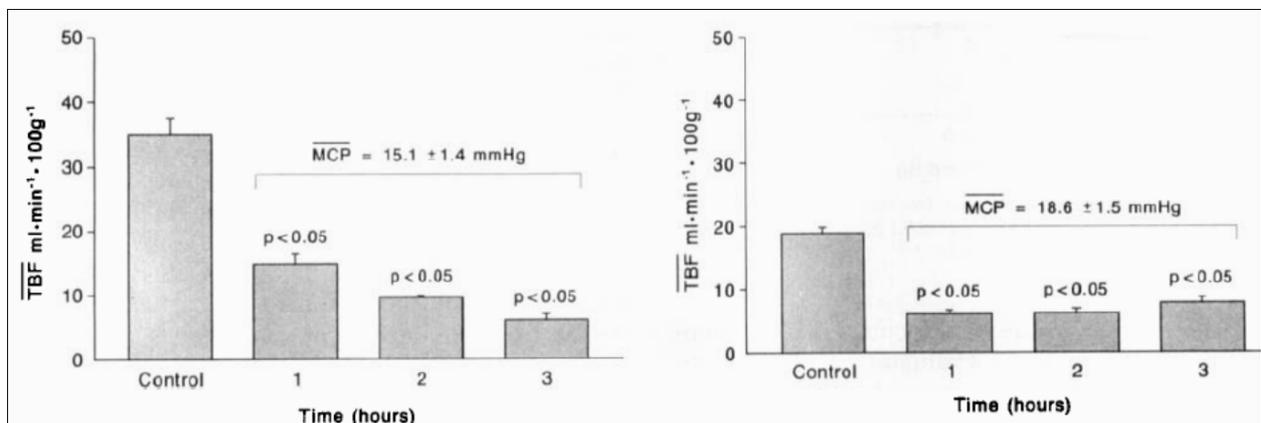
**Figure 38. Distorsion trachéale par coupes scanographiques (Référence 293).**

*A gauche: sonde d'intubation petit volume/basse pression, à droite: sonde haut volume/basse pression.*

### 1.3.2.3. Pression artérielle

Bunegin et col. (309) ont réalisé une étude animale afin de déterminer l'impact de la pression artérielle sur le débit sanguin trachéal. 7 chiens ont été intubés avec des sondes équipées d'un instrument permettant de mesurer la pression au contact de la muqueuse trachéale au niveau du ballonnet. Le débit sanguin trachéal a été mesuré grâce à l'injection de microsphères radioactives. Le débit sanguin trachéal était significativement moins élevé en hypotension (pression artérielle moyenne de 50 mmHg) qu'en normotension (moyenne $\pm$ SD,

18,9±0,9 versus 35±2,5 mmHg). Alors que le débit sanguin trachéal était significativement réduit à toutes les pressions au contact de la muqueuse trachéale élevées dans les deux groupes d'animaux (hypotendus ou normotendus), ce débit était significativement réduit à une pression au contact de la muqueuse considérée comme peu élevée (28 cmH<sub>2</sub>O) chez les animaux hypotendus par rapport aux normotendus. L'hypotension provoquait une chute plus rapide du débit sanguin trachéal à une pression au contact de la muqueuse trachéale plus élevée qu'à une pression moins élevée. Ces données suggèrent que les lésions ischémiques trachéales pourraient survenir à une P<sub>bal</sub> normale (20-30 cmH<sub>2</sub>O) chez les patients hypotendus.



**Figure 39. Relation entre le débit sanguin trachéal et la pression artérielle moyenne (Référence 309).**

*A gauche: animaux normotendus, pression de la muqueuse trachéale à 15±1,4 mmHg.*

*A droite: animaux hypotendus (pression artérielle moyenne à 50 mmHg), pression de la muqueuse trachéale à 18,6±1,5 mmHg.*

*TBF: tracheal blood flow, MCP: mucosal contact pressure.*

#### 1.3.2.4. Hypoxémie

Deux études cliniques ont suggéré que l'hypoxémie chronique pourrait favoriser les lésions ischémiques trachéales chez le patient intubé (273,310). Ces résultats sont plausibles compte tenu de la physiopathologie de ces lésions, qui est largement basée sur des

phénomènes de nécrose ischémique. Une étude animale récente n'a pas permis de démontrer une relation significative entre les lésions ischémiques laryngotrachéales et l'hypoxémie (311). Cependant le nombre d'animaux étudiés (n=4) était limité. Une autre étude animale a évalué la relation entre l'hypoxémie et les lésions laryngées liées à l'intubation. Ces lésions étaient significativement plus sévères chez les animaux hypoxémiques comparés à ceux normoxémiques (312). D'autres études sont nécessaires pour vérifier si ces résultats peuvent être généralisés aux lésions ischémiques trachéales.

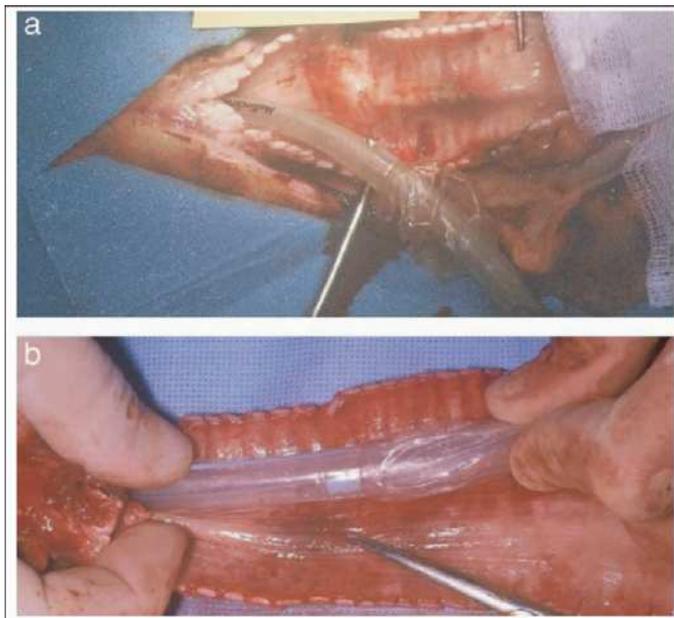
#### **1.3.2.5. Inflammation**

L'un des mécanismes proposés pour expliquer les lésions ischémiques trachéales liées à l'intubation est l'inflammation secondaire aux phénomènes d'ischémie-reperfusion provoqués par le ballonnet de la sonde trachéale. Cependant, cette inflammation pourrait être liée également à la présence de la sonde trachéale elle-même dans la trachée et pas au seul ballonnet. La présence de suintements et d'hyperémie trachéale dans les modèles animaux de lésions trachéales ischémiques soutient cette hypothèse (313,314,315). Puyo et col. (316) ont conduit une étude animale afin de déterminer la réaction inflammatoire trachéale liée à l'intubation. Un lavage trachéal a été réalisé au dessus du ballonnet à H0, H1, H2 et H4 post-intubation. Les cellules polynucléaires représentaient 18% des cellules du lavage réalisé à T0 et augmentaient rapidement jusqu'à 43% sur le lavage réalisé à H1. L'augmentation de ces cellules de H0, à H1, H2 et H4 était significative ( $p < 0,001$ ). Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukine (IL) 1 $\beta$  et IL 8 ont augmenté avec le temps, sans que cette augmentation soit significative. IL 6 n'était pas détecté sur le lavage réalisé à H0 mais a été retrouvé sur celui réalisé à H2 et a augmenté significativement à H4. L'élévation constatée de ces indicateurs d'inflammation était indépendante de la  $P_{bal}$  comme en témoigne l'absence de différence de ces marqueurs entre les animaux intubés avec une sonde trachéale munie d'un ballonnet non gonflé, ceux intubés avec une sonde trachéale munie d'un ballonnet gonflé à 25 cmH<sub>2</sub>O et

ceux intubés avec une sonde munie d'un ballonnet gonflé à 100 cmH<sub>2</sub>O. Cependant, le rôle exact de l'intubation elle-même avec l'éventualité d'une contamination de la trachée par des bactéries provenant de la bouche ou par la présence d'un corps étranger dans la trachée (sonde trachéale) ne peut pas être déterminé dans cette étude.

#### 1.3.2.6. Aspiration sous glottique

Dans l'étude animale précédemment discutée de Berra et col. (236), les auteurs ont constaté des lésions trachéales diffuses au niveau du canal d'aspiration sous glottique allant de l'érythème jusqu'à l'ulcération et à la nécrose trachéale. Il convient de préciser que dans cette étude l'aspiration sous glottique était continue et ne dépassait pas 27 cmH<sub>2</sub>O. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'impact de l'aspiration sous glottique sur les lésions ischémiques trachéales.



**Figure 40. Lésions ischémiques trachéales après aspiration sous glottique continue (Référence 236).**

- a) *Ulcération, nécrose et hémorragie de la muqueuse trachéale.* b) *Hémorragie sous muqueuse et érythème de la muqueuse trachéale*

**b) Tableau 5. Facteurs de risque d'ischémie trachéale**

Surpression du ballonnet trachéal
-quantité d'air injectée dans le ballonnet
-rapport entre le diamètre du ballonnet et celui de la trachée
-caractéristiques physiques du ballonnet
-température du patient
-pressions dans les voies aériennes
-utilisation du N <sub>2</sub> O pendant l'anesthésie
Hypotension artérielle
Hypoxémie
Inflammation
Aspiration sous glottique

### **1.3.3. Complications des lésions ischémiques trachéales**

#### **1.3.3.1. Sténose trachéale**

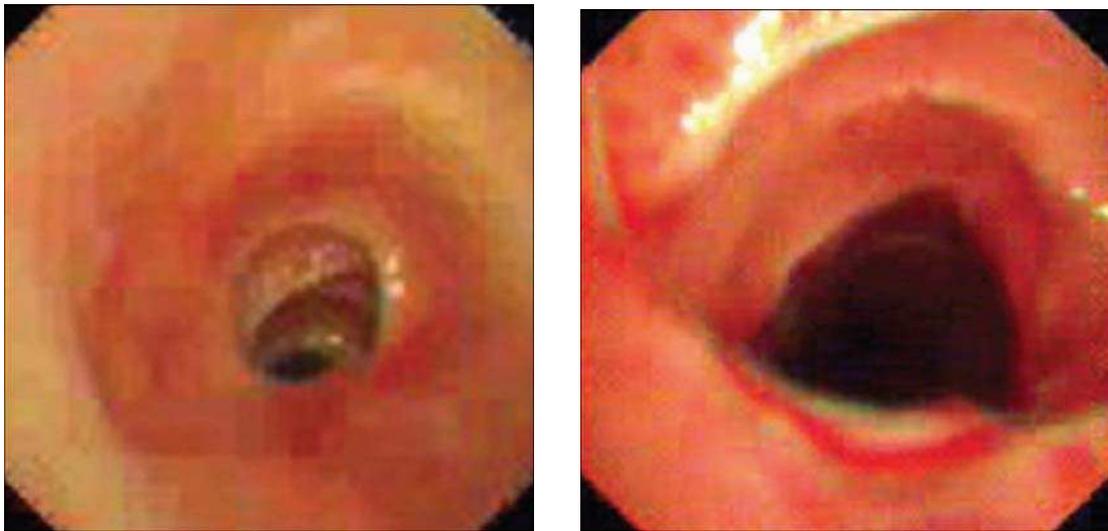
L'incidence de la sténose trachéale post-intubation semble avoir diminué depuis l'utilisation des ballonnets HVBP qui ont largement remplacé les ballonnets PVHP. Cependant, deux études prospectives réalisées chez des patients intubés avec des sondes trachéales munies d'un ballonnet HVBP ont rapporté une incidence de sténose trachéale qui reste élevée. Dans l'étude de Stauffer et col. (7) discutée précédemment et portant sur 150 patients suivis prospectivement, un suivi au long cours avec des tomographies itératives a pu être réalisé chez 47 patients. La sténose trachéale (définie par une diminution du diamètre trachéal >10% en tomographie) était plus fréquente chez les patients qui ont été trachéotomisés après l'intubation que chez ceux qui ne l'ont pas été (65% versus 19%,  $p < 0,01$ ). Ce résultat peut être expliqué par la durée d'intubation plus longue chez les patients trachéotomisés que chez ceux qui ne l'ont pas été. La durée d'intubation et la trachéotomie étaient les seuls facteurs de risque identifiés de sténose trachéale. La sévérité de la sténose trachéale était similaire chez les patients trachéotomisés et ceux qui ne l'ont pas été. Cependant, les deux patients qui avaient une sténose >50% du diamètre trachéal étaient dans le groupe trachéotomie. Chez les patients intubés sans trachéotomie ultérieure 40% des sténoses trachéales (2/5) étaient sous glottiques et 60% (3/5) étaient au niveau de la zone au contact avec le ballonnet. Chez les patients trachéotomisés après l'intubation la majorité des sténoses était au niveau de l'orifice de la trachéotomie (9/11 représentant 82%). Chez 4 patients présentant une sténose trachéale un suivi par tomographie a pu être réalisé 11-17 semaines après. La tomographie s'est normalisée chez l'un d'eux (sténose à 15% après 3 jours d'intubation). Par contre aucune modification n'a été observée chez les trois autres patients.

Une incidence moins élevée de sténose trachéale post-intubation avec une sonde munie d'un ballonnet HVBP a été rapportée par Kastanos et col. Dans leur étude prospective, ces auteurs (273) ont diagnostiqué une sténose chez 11% des 19 patients ayant bénéficié d'une recherche systématique de sténose par fibroscopie réalisée à 3 mois après l'extubation. Les facteurs favorisant la sténose trachéale post-intubation sont les mêmes que ceux de l'ischémie trachéale, à savoir la surpression du ballonnet trachéal, la durée d'intubation, la taille de la sonde trachéale par rapport à celle de la trachée, les mouvements de la sonde trachéale pendant la période d'intubation, la présence d'un état de choc, le sexe et l'âge du patient (7,317). Cependant, la sténose trachéale peut survenir après une intubation de courte durée (<24 h) en l'absence de facteurs de risque avérés (318).

Les signes cliniques retrouvés chez les patients présentant une sténose trachéale sont peu spécifiques et comportent: toux sèche, difficultés à expectorer, orthopnée et infections récidivantes des voies respiratoires inférieures (273). La présence de stridor doit faire évoquer ce diagnostic chez un patient qui a été intubé. La sténose trachéale post-intubation est souvent confondue avec l'asthme et le bon diagnostic n'est porté lors de la première consultation que chez 54% des patients. Les patients sont souvent asymptomatiques quand la sténose est <30% du diamètre trachéal et le diagnostic est souvent porté plusieurs mois après l'extubation (319).

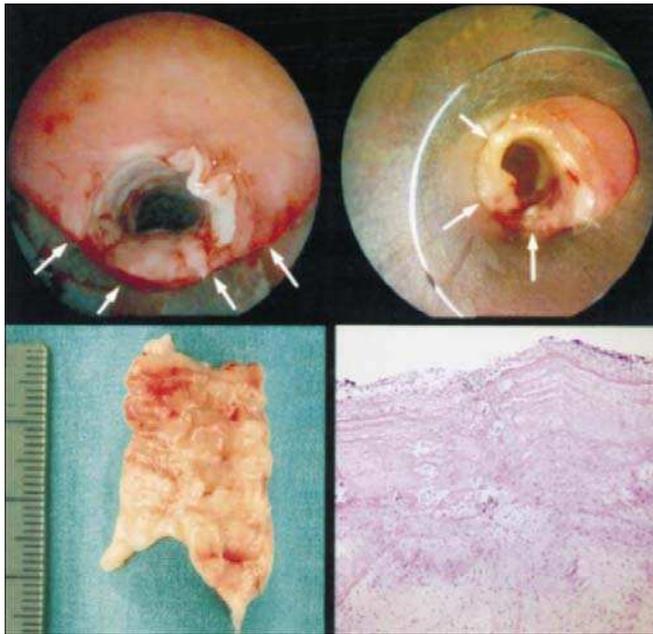
Le diagnostic de la sténose trachéale repose sur la fibroscopie trachéale, qui permet de visionner et de classer la sténose (320). Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une réduction du pic du débit expiratoire avec un plateau au niveau de la courbe expiratoire. Cependant, l'aspect typique ne peut être visualisé qu'à partir d'une réduction importante du diamètre trachéal (8-10 mm). De plus, les résultats de la spirométrie sont souvent difficilement interprétables chez les patients présentant une maladie pulmonaire chronique. La radiographie thoracique n'est pas davantage sensible pour détecter une sténose trachéale. Par

contre le scanner fournit des renseignements précis sur la localisation et l'extension de la sténose (321).



**Figure 41. Sténose trachéale post intubation avant (gauche) et après (droite) dilatation bronchoscopique (Référence 321).**

Les fausses membranes obstructives trachéales constituent un type de sténose trachéale post-intubation peu connu, complication potentiellement létale de l'intubation dont le traitement endoscopique simple est définitivement curatif (322). Une série de 10 patients présentant cette complication après intubation a été rapportée (323). La localisation de cette lésion au niveau de la zone au contact du ballonnet et l'examen anatomopathologique montrant la présence d'une abrasion superficielle de la muqueuse, de tissus fibrineux épais avec infiltration par des polynucléaires et de desquamation nécrotique de l'épithélium trachéal sont en faveur d'une origine ischémique liée au ballonnet de la sonde trachéale. L'apparition d'une détresse respiratoire aiguë non expliquée en post-extubation et la présence de signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures doivent inciter à rechercher cette complication, dont le traitement est la désobstruction avec un bronchoscope rigide.



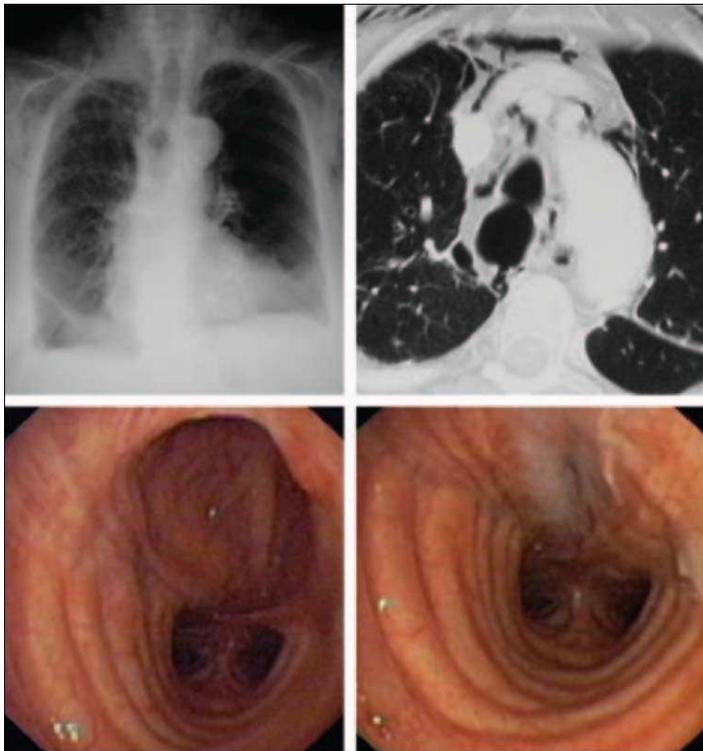
**Figure 42. Obstruction trachéale par pseudomembrane fibrineuse post intubation (Référence 323).**

*De gauche à droite et de haut en bas: 1) pseudomembrane fibrineuse épaisse obstruant en partie la trachée; les flèches indiquent l'extrémité du bronchoscope rigide. 2) détachement partiel de la membrane à l'extrémité du bronchoscope. 3) vue macroscopique de la pseudomembrane avec la paroi trachéale en relief. 4) examen microscopique montrant la présence de fibrine et d'infiltration par des polynucléaires.*

La prise en charge des sténoses trachéales post-intubation doit être multidisciplinaire, associant réanimateurs, pneumologues, oto-rhino-laryngologistes et chirurgiens thoraciques. Un traitement endoscopique de première intention peut se justifier puisque le diagnostic est souvent fait en urgence chez des patients aux comorbidités multiples. Ce geste ne dispense pas d'une éventuelle chirurgie curatrice ultérieure (322,324,325,161,326,327). La coagulation par plasma d'argon a été récemment utilisée avec succès pour traiter 2 cas de sténose trachéale post-intubation (328). Cette technique non invasive pourrait représenter une alternative au traitement chirurgical.

### 1.3.3.2. Rupture trachéale

La rupture trachéale post-intubation est une complication rare, associée à une mortalité élevée. La physiopathologie est mal connue, mais le mécanisme le plus probable est celui d'une lacération directe par l'extrémité de la sonde trachéale au niveau d'un pli de la paroi trachéale membraneuse postérieure. Plusieurs facteurs ont été incriminés: intubation difficile, utilisation d'un mandrin, surpression du ballonnet trachéal, sexe féminin, diabète, mauvais état général et utilisation de sondes à double lumière avec ergot carénaire (type Carlens) (329,330,331,332,333,334). Cette rupture est souvent située au niveau de la paroi postérieure et s'étend rarement vers les troncs souches (322).



**Figure 43. Rupture trachéale post-intubation (Référence 335).**

*De gauche à droite et de haut en bas: 1) emphysème sous-cutané à la radiographie thoracique. 2) emphysème sous-cutané et médiastinale avec plaie de trachée au scanner. 3) plaie de trachée (fibroscopie en ventilation spontanée). 4) guérison complète de la plaie 4 mois après (fibroscopie).*

Classiquement, il existe au moins un des signes cliniques évocateurs d'une plaie de l'arbre bronchique principal: détresse respiratoire, dyspnée, hémoptysie, emphysème sous-cutané, difficultés au cours de la ventilation artificielle (332). Le délai entre la survenue de la plaie trachéale et celle des symptômes est variable: le diagnostic peut être immédiat en peropératoire; les symptômes peuvent aussi survenir 4 à 6 h, voire 3 à 5 j plus tard (332).

La radiographie de thorax aide au diagnostic si elle montre un emphysème sous-cutané, un pneumothorax, un pneumomédiastin (332). Outre les signes indirects (pneumothorax, pneumomédiastin, protrusion endotrachéale d'une sonde œsogastrique), la tomодensitométrie thoracique peut mettre directement en évidence la plaie. Dans tous les cas, c'est l'endoscopie bronchique qui permet la confirmation diagnostique (322).

Conti et col. (335) ont rapporté la plus large série de ruptures trachéales post-intubation portant sur 30 patients. La plaie trachéale mesurait en moyenne (SD) 3,85 (1,46) cm avec une rupture complète chez 8 patients. 15 patients étaient en ventilation spontanée (dont 3 qui ont nécessité une VNI transitoire), 15 patients étaient intubés, dont 2 qui ont été traités chirurgicalement et 13 de manière conservatrice consistant à repositionner la sonde d'intubation (n=5) ou à réaliser une trachéotomie avec pose de deux sondes directement dans les troncs souches en aval de la plaie. Tous les patients en ventilation spontanée et 9 sur les 13 patients intubés qui ont reçu un traitement conservateur ont évolué favorablement. Par contre les deux patients traités chirurgicalement sont décédés.

Le traitement des plaies trachéales post-intubation doit être multidisciplinaire. Le traitement conservateur (VNI ou exclusion de la plaie trachéale chez les patients intubés) semble apporter des résultats plus intéressants que la chirurgie.

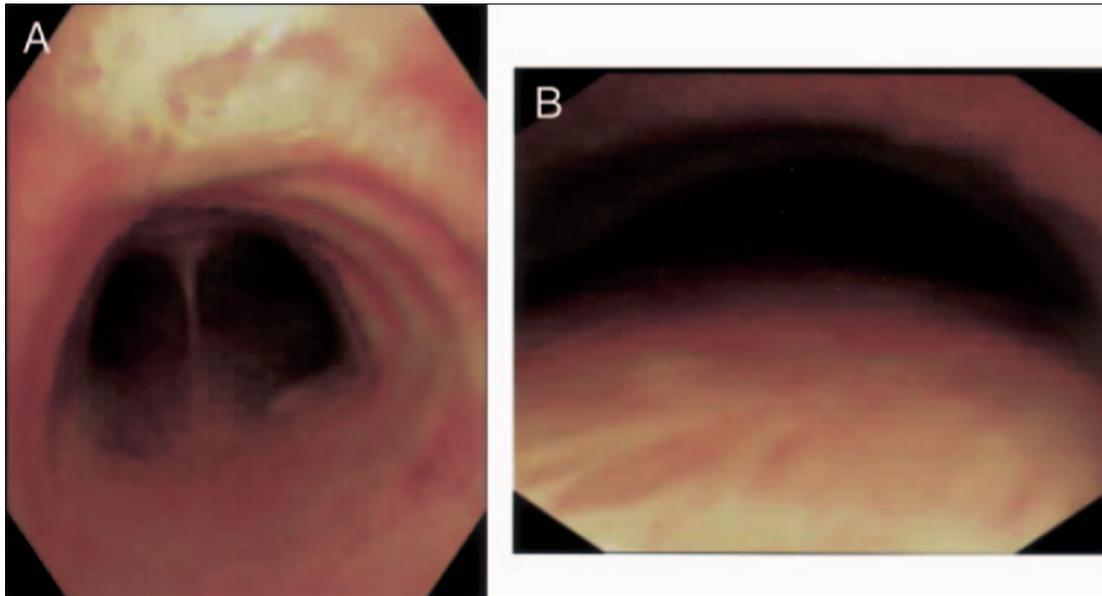
### **1.3.3.3. Autres complications**

D'autres complications pouvant être liées à l'ischémie trachéale ont été rapportées chez les patients intubés, telles que la fistule trachéoinnommée, la fistule oesotrachéale et la

trachéomalacie. La fistule trachéoinnommée est une complication rare, qui survient chez le patient trachéotomisé de longue date, mais qui a été décrite chez le patient intubé (336). Cette complication, qui est souvent fatale en raison d'hémorragies cataclysmiques, est favorisée par plusieurs facteurs: déformation de la nuque, trachéotomie trop basse, maladie neuromusculaire et surpression du ballonnet trachéal favorisant la nécrose de la trachée et l'érosion du tronc innommé. Le pronostic a été amélioré par la pose d'une prothèse endovasculaire qui doit être précédée par le gonflage du ballonnet de la sonde trachéale ou par des mesures d'hémostase par compression directe du tronc innommé. La chirurgie réparatrice est souvent réalisée dans un deuxième temps chez les survivants (337,338).

La fistule trachéoesophagienne est une complication plus rare que la plaie trachéale pouvant être liée à la surpression du ballonnet trachéal. Un signe clinique supplémentaire par rapport à ceux de la plaie trachéale est observé: la distension gastrique liée à la fuite aérienne vers les voies digestives ou vers la sonde gastrique (339). Le traitement de cette complication dépend des comorbidités du patient et comporte une double exclusion œsophagienne avec un traitement de la plaie trachéale.

La trachéomalacie est peu fréquente chez les adultes et peut être liée aux lésions ischémiques post-intubation ou post-trachéotomie (340,341). Cette malacie est souvent segmentaire (zone de contact du ballonnet ou de l'extrémité de la sonde trachéale) et porte sur environ 3 cm (341). Les facteurs aggravants sont ceux de l'ischémie trachéale. Les signes cliniques sont aspécifiques: toux sèche, dyspnée, expectoration, hémoptysie, stridor, infections des voies respiratoires inférieures à répétition, syncope en expiration forcée chez le patient en ventilation spontanée. Des difficultés de sevrage de la ventilation mécanique sont souvent rencontrées chez le patient intubé (342,343). Le gold standard pour diagnostiquer la trachéomalacie est l'endoscopie bronchique, qui montre un collapsus expiratoire >50% de la lumière trachéale.



**Figure 44. Trachéomalacie (Référence 341).**

*A) Aspect fibroscopique normal, B) Collapsus expiratoire trachéal important en rapport avec une trachéomalacie.*

Le scanner avec clichés en expiration permet également de porter le diagnostic. L'évolution de la trachéomalacie post-intubation peut être favorable. Peu de données sont disponibles sur les facteurs pronostiques. Plusieurs traitements ont été proposés: corticothérapie, VNI avec PEP permettant de prévenir le collapsus expiratoire, pose d'une endoprothèse trachéale et chirurgie trachéale. Aucune étude contrôlée n'a évalué l'efficacité de ces traitements (343,341).

### **1.3.4. Prévention des lésions ischémiques trachéales**

#### **1.3.4.1. Régulation discontinue de la $P_{bal}$ au moyen d'un manomètre manuel**

Le maintien d'une  $P_{bal} < 30$  cmH<sub>2</sub>O est recommandé afin de prévenir les lésions ischémiques trachéales. Le contrôle de la  $P_{bal}$  au moyen d'un manomètre et son ajustement autour de 25 cmH<sub>2</sub>O préviennent de manière incomplète la survenue de ces lésions. Ce contrôle manuel permet cependant d'éviter une surpression importante du ballonnet de

manière prolongée, qui constitue le facteur de risque principal d'ischémie trachéale. Les lésions ischémiques trachéales sévères peuvent survenir après quelques heures de surpression ballonnet importante (344). D'où la nécessité de contrôler et d'ajuster la  $P_{bal}$  autour de 25 le plus rapidement possible après l'intubation, ce qui implique l'équipe médicale et paramédicale prenant en charge le patient avant son arrivée en réanimation dans la prévention de l'ischémie trachéale.

Une étude randomisée multicentrique récente a évalué l'impact de la régulation de la  $P_{bal}$  au moyen d'un manomètre manuel sur la survenue de signes cliniques et fibroscopiques en faveur de l'ischémie trachéale post-intubation (345). 509 patients intubés pour anesthésie générale ont été randomisés pour recevoir des soins habituels (ballonnet gonflé par l'anesthésiste sans manomètre) ou mesure et ajustement de la  $P_{bal}$  au moyen d'un manomètre. La  $P_{bal}$  a été mesurée avant l'extubation dans le groupe contrôle et une fibroscopie trachéale a été réalisée chez 20 patients de chaque groupe. La  $P_{bal}$  était significativement moins élevée dans le groupe manomètre que dans le groupe contrôle (moyenne  $\pm$  SD  $27 \pm 4$  versus  $58 \pm 31$  cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,001$ ). L'incidence des signes cliniques (toux, enrouement, mal de gorge et expectoration contenant des traces de sang) et endoscopiques d'ischémie trachéale était significativement moins élevée dans le groupe manomètre que dans le groupe contrôle.

#### **1.3.4.2. Sondes d'intubation HVBP**

Une étude *in vitro* a évalué l'impact des sondes trachéales munies d'un ballonnet HVBP sur la pression latérale trachéale (346). 8 types de sondes trachéales ont été comparés sur un modèle de trachée artificielle ventilée, incluant 2 HVBP et 6 PVHP. Le ballonnet a été gonflé jusqu'à l'obtention de l'étanchéité. Contrairement aux sondes PVHP, les sondes HVBP ont permis d'obtenir une pression latérale trachéale inférieure ou égale à la pression de perfusion de la muqueuse trachéale (30 cmH<sub>2</sub>O). Une étude postmortem a confirmé ces résultats (347). La première étude clinique ayant comparé les effets des sondes trachéales

munies d'un ballonnet HVBP à ceux des sondes munies d'un ballonnet PVHP sur les lésions ischémiques trachéales est celle de Honeyborne et col. (348) . 28 patients devant être anesthésiés pour une chirurgie cardiovasculaire ont été randomisés pour être intubés avec une sonde HVBP ou PVHP. La fibroscopie réalisée dans les 24 heures suivant l'extubation a montré une réduction significative des lésions ischémiques trachéales dans le groupe HVBP comparé au groupe PVHP.

Les effets bénéfiques des sondes munies d'un ballonnet HVBP sont liés au maintien d'une  $P_{bal}$  inférieure à la pression de perfusion de la muqueuse trachéale. Dans une étude animale, Homi et col. (298) ont comparé les lésions histologiques trachéales causées par une sonde HVBP et par une sonde PVHP exerçant la même pression sur la muqueuse trachéale. Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes concernant ces lésions. Cependant, il est souvent difficile de maintenir une étanchéité avec une  $P_{bal} < 30$  cmH<sub>2</sub>O avec les sondes PVHP.

Klainer et col. (159) ont réalisé une étude animale afin de déterminer les lésions histologiques après intubation par sondes HVBP. Les animaux ont été randomisés dans plusieurs groupes: 1) un groupe d'animaux non intubés. 2) un groupe d'animaux sacrifiés après intubation pendant 2 heures avec une sonde HVBP ballonnet dégonflé ou gonflé jusqu'à l'obtention d'une étanchéité. 3) un groupe d'animaux intubés pendant 2 heures (ballonnet gonflé jusqu'à l'obtention d'une étanchéité) et sacrifiés à J2 ou J7. Des lésions de dénudation ciliaire presque complète ont été constatées en microscopie électronique le long du trajet de la sonde d'intubation dont le ballonnet n'était pas gonflé. Les mêmes lésions ont été constatées de manière plus étendue quand le ballonnet était gonflé. Ces lésions prédominaient au niveau des anneaux trachéaux. La régénération ciliaire a été constatée dès J2 postextubation et était presque complète à J7 postextubation. Cependant, quelques zones isolées de dénudation ciliaire persistaient. Une deuxième étude animale a constaté que ces lésions étaient

étroitement corrélées aux perturbations de la clairance mucociliaire et que ces anomalies morphologiques et fonctionnelles étaient complètement réversibles 2 semaines après l'extubation (349).

#### 1.3.4.3. Sondes d'intubation munies d'une valve régulatrice de pression (Lanz®)

Des sondes trachéales munies d'un ballonnet HVBP avec un ballonnet extérieur (témoins) de haut volume sont disponibles dans le commerce (Lanz®). Le ballonnet externe et la valve de réglage de ce système permettent de réguler la  $P_{bal}$ , limitant ainsi le risque de gonflage excessif ou insuffisant. Une étude animale récente a évalué l'impact de cette sonde d'intubation sur la survenue d'ischémie trachéale par rapport à une sonde munie du même ballonnet HVBP mais dépourvue du ballonnet extérieur de grand volume. Les animaux ont été anesthésiés avec du  $N_2O$  et ventilés pendant 3 heures. La  $P_{bal}$  a été ajustée autour de 30  $cmH_2O$  après l'intubation, puis à H1, H2 et H3. La  $P_{bal}$  était significativement plus élevée dans le groupe contrôle que dans le groupe Lanz. De plus, la  $P_{bal}$  augmentait avec le temps dans le groupe contrôle. Les lésions ischémiques trachéales observées en microscopie électronique, étaient significativement plus importantes dans le groupe contrôle que dans le groupe Lanz. Cependant, ces résultats sont probablement liés à l'administration de  $N_2O$  connu pour causer une élévation de la pression ballonnet. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact de ces sondes sur les lésions ischémiques trachéales chez les patients de réanimation.

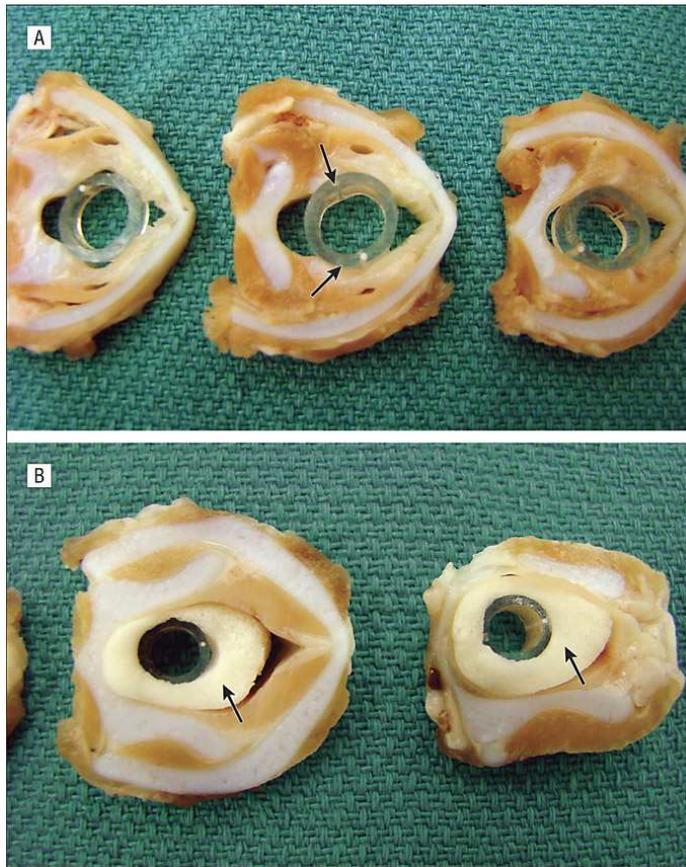


Figure 45. Sonde d'intubation Hi-Lo Lanz®

#### **1.3.4.4. Sondes d'intubation munies de ballonnets en mousse**

Lederman et col. (350) ont réalisé une étude randomisée animale (n=20) puis chez l'homme (n=35) afin d'évaluer l'impact de l'utilisation d'une sonde d'intubation munie d'un ballonnet en mousse comparé à une sonde HVBP. Le ballonnet en mousse était connecté à l'air ambiant, ce qui permettait d'obtenir un autogonflage jusqu'à l'étanchéité. Le ballonnet en PVC HVBP était gonflé avec de l'air jusqu'à l'obtention d'une étanchéité. Les lésions ischémiques ont été évaluées par examen microscopique chez les animaux sacrifiés et par fibroscopie chez les patients. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes d'animaux sacrifiés après 96 h de ventilation mécanique. Par contre, le score de lésions ischémique trachéales était significativement moins élevé chez les patients intubés avec les sondes munies d'un ballonnet en mousse que chez ceux intubés avec une sonde HVBP.

Une autre étude animale (n = 8) récente a évalué l'impact d'une sonde d'intubation munie d'un ballonnet en mousse sur les lésions ischémiques laryngotrachéales par rapport aux sondes d'intubation HVBP (351). La zone de contact avec le larynx et l'extrémité de la sonde du groupe intervention étaient couvertes d'une mousse en polyvinyle acétate qui s'autogonflait rapidement après l'intubation grâce aux sécrétions oropharyngées pour épouser la forme du larynx ou de la trachée. Les animaux ont été sacrifiés après 4 heures d'intubation et de ventilation en hypoxie (saturation < 70%) afin d'accélérer les lésions ischémiques laryngotrachéales. Ces lésions étaient significativement moins sévères dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle. Cependant l'impact de l'utilisation de ces sondes sur les microinhalations n'est pas connu.



**Figure 46. Coupes horizontales montrant le larynx contenant une sonde d'intubation standard (A) et une sonde munie d'un ballonnet en mousse (B) (Référence 351).**

#### **1.3.4.5. Autogonflage du ballonnet**

Dans une étude in vitro, Weiss et col. (352) ont évalué la possibilité d'auto gonflage du ballonnet par la pression inspiratoire pendant la ventilation en pression contrôlée. 8 types de sondes d'intubation N° 7,5 ont été testés sur un modèle de trachée artificielle ventilée. Avec la sonde Mallinckrodt Sealguard le pourcentage du volume courant expiré/inspiré était à 100% pour une pression inspiratoire à 10 cmH<sub>2</sub>O. Avec les autres sondes d'intubation, en particulier les sondes standards en PVC, ce pourcentage n'était obtenu qu'avec des pressions inspiratoires beaucoup plus élevées. Les auteurs en ont conclu qu'il serait possible d'utiliser

ce moyen de régulation de la  $P_{bal}$  sur les sondes Sealguard pour éviter les lésions ischémiques trachéales. L'une des limites de cette technique est la microinhalation des sécrétions en amont du ballonnet pendant la phase expiratoire.

#### **1.3.4.6. Régulation continue cyclique de la $P_{bal}$**

Chadha et col. (353) ont conduit une étude animale randomisée afin d'évaluer l'impact d'une régulation continue cyclique de la  $P_{bal}$  sur les lésions ischémiques trachéales. Les animaux ( $n = 10$ ), intubés et ventilés pendant 4 h en hypoxie, ont été randomisés pour recevoir une régulation continue cyclique de la  $P_{bal}$  (25 cmH<sub>2</sub>O pendant l'inspiration et 7 cmH<sub>2</sub>O pendant l'expiration) ou une régulation continue permanente à 25 cmH<sub>2</sub>O. Après sacrifice des animaux, l'examen anatomopathologique a montré une réduction significative des lésions ischémiques laryngotrachéales dans le groupe régulation continue cyclique par rapport au groupe régulation continue constante. Servin et col. (354) ont réalisé une étude *in vitro* et animale afin de tester cette hypothèse. L'étude *in vitro* a permis de démontrer que la régulation continue cyclique de la  $P_{bal}$  n'était pas associée à une augmentation des fuites aériennes. L'étude histologique trachéale a montré que la régulation continue cyclique permettait de réduire significativement les lésions ischémiques trachéales par rapport à la régulation standard

## 2. OBJECTIFS

Les études précédemment discutées soulignent l'importance de la prévention des microinhalations et de l'ischémie trachéale. Cependant, elles n'ont pas permis de déterminer l'incidence et les facteurs de risque des variations de la  $P_{bal}$ , ni de préciser l'impact de la forme et du matériau du ballonnet sur ces variations.

A notre connaissance, aucune étude clinique n'a évalué l'influence de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de microinhalations et d'ischémie trachéale.

Les objectifs de ce travail sont:

1. Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de souspression et de surpression du ballonnet trachéal.
2. Déterminer l'impact du matériau et de la forme du ballonnet sur les variations de la  $P_{bal}$ .
3. Déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur la survenue de complications liées à l'intubation, d'abord sur un modèle animal, puis chez le patient de réanimation.

### **3. METHODES ET RESULTATS**

### 3.1. 1<sup>er</sup> ARTICLE

Variations in endotracheal cuff pressure in intubated critically ill patients: prevalence and risk factors.

*European Journal of Anaesthesiology* 2009, 26(3):229-34.

L'objectif de cette étude prospective observationnelle était de déterminer l'incidence des souspressions et surpressions du ballonnet trachéal et leurs facteurs de risque. Tous les patients intubés avec une sonde HVBP en PVC étaient éligibles. La  $P_{bal}$  a été ajustée toutes les 8 h autour de 25 cmH<sub>2</sub>O. La  $P_{bal}$  a été enregistrée en continu pendant 8 h (entre deux prises de la  $P_{bal}$ ).

808 h d'enregistrement de la  $P_{bal}$ , concernant 101 patients, ont été analysées. Seuls 17 % des patients avaient une pression ballonnet constamment normale (20-30 cmH<sub>2</sub>O). 54 % des patients ont présenté des souspressions, 74 % des surpressions. De plus, 33% des patients ont présenté une souspression ou une surpression >30 minutes. Les facteurs de risque indépendamment associés à la survenue de souspressions étaient la durée d'intubation (OR=1,16, IC à 95 %=1,04-1,29, p =0,039) et l'absence de sédation (OR=2,51, IC à 95 %=1-6, p=0,03). Nous n'avons pas pu identifier de facteurs de risques de surpressions.

La conclusion de ce travail était que les souspressions et surpressions du ballonnet trachéal sont fréquentes chez les patients intubés avec une sonde trachéale HVBP en PVC. Les facteurs de risque liés au patient ne sont pas modifiables.

### 3.2. 2<sup>ème</sup> ARTICLE

Impact of polyurethane on variations in tracheal cuff pressure in critically ill patients: a prospective observational study.

***Intensive Care Medicine* 2010, 36(7):1156-63.**

L'objectif de la 2<sup>ème</sup> étude était de déterminer l'impact du polyuréthane et de la forme du ballonnet sur les variations de la  $P_{bal}$ .

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle portant sur 76 patients intubés et ventilés (26 ballonnets en PVC, 22 ballonnets en polyuréthane de forme cylindrique et 28 ballonnets en polyuréthane de forme conique). La  $P_{bal}$  a été ajustée manuellement toutes les 8h. Les  $P_{bal}$  et pressions des voies aériennes ont été enregistrées en continu sur 24h.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les 3 groupes quant au pourcentage du temps passé avec une souspression du ballonnet (moyenne±SD 26±22, 28±12, 30±13% dans les groupes PVC, polyuréthane cylindrique et polyuréthane conique; respectivement) ou au pourcentage du temps passé avec une surpression (médiane [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> centiles] 7 [2-14], 6 [3-14], 11% [5-20]). Cependant, une différence significative a été retrouvée concernant le coefficient de variation de la  $P_{bal}$  entre les 3 groupes (moyenne±SD 82±48, 92±47, 135±67,  $p=0.002$ ), ces variations ayant été plus importantes dans le groupe polyuréthane conique que dans les deux autres groupes.

En conclusion, la forme conique était associée à une augmentation du coefficient de variation de la  $P_{bal}$  comparée aux deux autres formes. Cependant, le matériau et la forme du ballonnet n'avaient pas d'impact sur le temps passé avec une surpression ou une souspression ballonnet.

### 3.3. 3<sup>ème</sup> ARTICLE

Continuous control of endotracheal cuff pressure and tracheal wall damage: a randomized controlled animal study.

***Critical Care* 2007, 11(5):R109.**

L'objectif principal de cette étude animale était de déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les lésions ischémiques trachéales.

Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée portant sur 12 porcs intubés et ventilés pendant 48h. Les animaux ont été randomisés dans deux groupes: groupe intervention (régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique, Nosten®) et groupe contrôle (soins habituels comportant une régulation discontinue de la  $P_{bal}$  avec un manomètre manuel). Une injection de 50 ml d'air a été effectuée pendant 30 min 8 fois/j dans les deux groupes. La  $P_{bal}$  a été ajustée manuellement (20 cmH<sub>2</sub>O) toutes les 8h et après chaque période de surgonflage. Les pressions des voies respiratoires et les pressions ballonnet ont été enregistrées en continu. Les porcs ont été sacrifiés à la fin de l'étude et les trachées ont été examinées macroscopiquement et microscopiquement en aveugle du groupe de randomisation.

La  $P_{bal}$  (moyenne±SD 18,9±1 vs 35,6 ±20 cmH<sub>2</sub>O; p=0,009) et le pourcentage du temps passé avec une surpression du ballonnet (0±0 vs 26±19; p=0,002) étaient significativement moins élevés dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle. Cependant, l'examen anatomopathologique n'a pas montré de différence significative pour ce qui concerne les lésions ischémiques trachéales.

### 3.4. 4<sup>ème</sup> ARTICLE

Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients.

**American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011 (sous presse)**

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les microinhalations du liquide gastrique.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée contrôlée. 122 patients intubés et ventilés >48h ont été randomisés pour recevoir une régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique (Nosten®) (groupe intervention, n = 61) ou les soins habituels comportant une régulation discontinue de la  $P_{bal}$  avec un manomètre manuel (groupe contrôle, n= 61). La pepsine (marqueur de microinhalations du liquide gastrique) a été mesurée quantitativement dans toutes les aspirations trachéales réalisées pendant les 48h suivant la randomisation. Une fibroscopie trachéale a été réalisée dans les 24h suivant l'extubation pour diagnostiquer les lésions ischémiques trachéales selon un score quantitatif.

La pepsine a été mesurée dans 1205 aspirations trachéales. Le pourcentage de patients présentant une microinhalation abondante (18% vs 46%, p=0,002, OR [IC à 95%] 0,25 [0,11-0,59]), le taux de pepsine (médiane [25<sup>e</sup>, 75<sup>e</sup> centiles] 195 [95-250] vs 251 [130-390], p=0,043), la concentration bactérienne dans les aspirations trachéales (moyenne 1,6±2,4 versus 3,1±3,7 log<sub>10</sub> cfu/mL) et le pourcentage de patients présentant une PAVM (9,8% vs 26,2%, p=0,032, OR [IC à 95%] 0,3 [0,11-0,84]) étaient significativement moins élevés dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle. Cependant, le score d'ischémie trachéale (4,5 [1-6] versus 4,5 [1-7], p=0.9) était similaire dans les 2 groupes.

La conclusion de ce travail était que la régulation continue de la  $P_{bal}$  permettait de réduire significativement les microinhalations du liquide gastrique, la concentration

bactérienne trachéobronchique et l'incidence de PAVM, mais n'avait guère d'impact sur les lésions ischémiques trachéales.

## **4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES**

#### 4.1. Discussion du 1<sup>er</sup> article

Les résultats de notre première étude montrent que les souspressions et les surpressions du ballonnet trachéal sont fréquentes chez les patients intubés par une sonde HVBP en PCV et ventilés en réanimation. De plus, la durée de ces épisodes de souspression et de surpression était importante puisque 33% des patients ont présenté une souspression ou une surpression de plus de 30 minutes. Ces résultats confirment les données discutées précédemment (180) indiquant que les patients bénéficiant d'une régulation discontinue de la  $P_{bal}$  avec un manomètre manuel passaient en moyenne  $29 \pm 25\%$  du temps avec une souspression et  $15 \pm 17\%$  du temps avec une surpression du ballonnet trachéal. D'autres études avaient rapporté une incidence élevée des souspressions et surpressions du ballonnet trachéal (174,178,173,242). Cependant, dans ces études la  $P_{bal}$  n'a pas été enregistrée en continu, mais mesurée ponctuellement par manomètre. L'incidence élevée de souspression et de surpression du ballonnet trachéal suggère que la régulation continue de la  $P_{bal}$  pourrait prévenir les complications liées aux souspressions (microinhalation et PAVM) et aux surpressions (lésions ischémiques trachéales) du ballonnet.

La durée d'intubation et l'absence de sédation ont été identifiées comme facteurs de risque de souspression du ballonnet trachéal. Aucune autre étude n'avait évalué les facteurs de risque de souspression ou de surpression du ballonnet trachéal. Le ballonnet trachéal des sondes HVBP en PVC pourrait devenir poreux avec le temps, ce qui expliquerait que la durée d'intubation ait été identifiée comme facteur de risque indépendant de souspression. Les patients non sédatisés présentent plus d'épisodes de toux, de périodes d'agitation et de désadaptation au respirateur que les patients sédatisés. Ces situations sont associées à une augmentation des pressions dans les voies respiratoires, qui pourrait favoriser le dégonflement du ballonnet et les souspressions. Ceci pourrait expliquer que l'absence de sédation ait été identifiée comme facteur de risque de souspression du ballonnet trachéal. Cependant, ce

résultat doit être interprété avec prudence car notre étude ne permet pas d'établir une relation de cause à effet.

Aucun facteur de risque de surpression du ballonnet trachéal n'a pu être identifié par notre étude. Les facteurs de risque potentiels de surpression sont l'agitation, la toux et les changements de position du patient. Malheureusement l'information sur ces facteurs n'a pas pu être collectée dans notre étude en raison de la difficulté de la collecter pendant une période de 8 heures.

L'absence de facteurs de risque de souspression et de surpression liés au patient et modifiables suggère que la régulation continue de la  $P_{bal}$  devrait être utilisée chez les patients intubés et ventilés en réanimation afin de supprimer les épisodes de souspression et de surpression du ballonnet trachéal.

#### **4.2. Discussion du 2<sup>ème</sup> article**

Les résultats de notre deuxième étude montrent que le polyuréthane et la forme du ballonnet n'influencent pas le temps passé avec une souspression ou une surpression, qui était important dans les trois groupes (patients intubés avec une sonde HVBP en PVC, patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane de forme cylindrique ou conique). Cependant, le coefficient de variation de la  $P_{bal}$  (défini comme la moyenne de la différence entre la  $P_{bal}$  maximale et la  $P_{bal}$  moyenne et la différence entre la  $P_{bal}$  moyenne et la  $P_{bal}$  minimale) était significativement plus élevé chez les patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane de forme conique que chez les patients des deux autres groupes. Ce résultat pourrait être expliqué par la forme du ballonnet. La discordance entre d'une part l'absence de différence significative entre le groupe de patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane de forme conique et les deux autres groupes concernant le temps passé avec une souspression ou une surpression et d'autre part la présence d'une différence significative concernant le coefficient de variation de la  $P_{bal}$

pourrait être expliqué par le fait que ces variations restaient probablement dans les limites de la  $P_{bal}$  normale (20-30 cmH<sub>2</sub>O).

Ces résultats suggèrent que la régulation continue de la  $P_{bal}$  devrait également être utilisée chez les patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane afin de supprimer les épisodes de souspression et de surpression du ballonnet trachéal.

Le taux de pepsine moyen présent dans les aspirations trachéales était significativement moins élevé chez les patients intubés avec une sonde munie d'un ballonnet en polyuréthane que chez ceux intubés avec une sonde HVBP en PVC. Par contre, la forme du ballonnet ne semblait pas influencer les microinhalations du liquide gastrique. Ces résultats suggèrent que le polyuréthane aide à la prévention des microinhalations du liquide chez le patient intubé. Lucangelo et col. (8) avaient rapporté des résultats similaires en utilisant le bleu de méthylène comme marqueur de microinhalation. A notre connaissance aucune étude antérieure n'a évalué l'impact de la forme du ballonnet sur les microinhalations chez l'homme. Cependant deux études *in vitro* (227,228) et une étude animale (207) discutées précédemment ont trouvé des résultats contradictoires concernant ce point. Il convient de préciser que dans notre étude la pepsine n'a été mesurée qu'une seule fois pour chaque patient, ce qui aurait pu influencer nos résultats. D'autres études cliniques randomisées sont nécessaires afin de déterminer l'impact de la forme du ballonnet sur les microinhalations et les PAVM.

#### **4.3. Discussion du 3<sup>ème</sup> article**

Les résultats de cette étude animale ne montrent pas de différence significative concernant les lésions ischémiques trachéales entre les animaux qui ont reçu une régulation continue de la  $P_{bal}$  avec un régulateur de pression pneumatique et ceux qui ont reçu une régulation discontinue de la  $P_{bal}$  avec un manomètre manuel. Cependant, l'enregistrement continu de la  $P_{bal}$  dans les deux groupes a permis de s'assurer que le régulateur de pression

pneumatique régulait de manière efficace la  $P_{bal}$ . Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces résultats. 1) La durée de la ventilation mécanique était probablement trop courte (48 h) pour démontrer un bénéfice de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les lésions ischémiques trachéales. Si les animaux avaient été intubés plus longtemps une différence significative aurait probablement pu être retrouvée. Des études antérieures avaient démontré que la sévérité des lésions ischémiques trachéales était corrélée à la durée d'intubation (296,7). 2) Une autre explication possible est que la prise en charge du groupe contrôle était optimale, comportant une vérification biquotidienne de la  $P_{bal}$  avec ajustement autour de 22 cmH<sub>2</sub>O. Comme discuté précédemment, la  $P_{bal}$  n'est jamais contrôlée dans de nombreux services de réanimation (276). Ceci suggère que la  $P_{bal}$  était moins élevée dans notre groupe contrôle que chez les patients ne bénéficiant pas d'un ajustement régulier de cette dernière par manomètre. 3) La durée des périodes de surpression était relativement courte (30 minutes) et a ainsi réduit la sévérité des lésions ischémiques trachéales. Des périodes de surpression plus longues peuvent survenir chez les patients de réanimation. 4) Enfin le nombre d'animaux inclus dans cette étude était limité (n=12). L'inclusion d'un plus grand nombre d'animaux aurait pu permettre de trouver une différence entre les deux groupes.

#### **4.4. Discussion du 4<sup>ème</sup> article**

Les résultats de cette étude randomisée contrôlée suggèrent que la régulation continue de la  $P_{bal}$  réduit significativement la microinhalation du liquide gastrique, la concentration bactérienne trachéobronchique et les PAVM. Cependant, la régulation continue de la  $P_{bal}$  n'était pas associée à une réduction des lésions ischémiques trachéales.

A notre connaissance, notre étude a été la première étude clinique à évaluer l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les microinhalations du liquide gastrique. Une seule étude *in vitro* a évalué l'impact de la régulation continue de la  $P_{bal}$  sur les fuites aérienne (241). Cette étude a démontré une réduction significative de ces fuites grâce à la régulation continue

de la  $P_{\text{bal}}$ . L'étude clinique précédemment discutée de Valencia et col. (242) a évalué l'impact de la régulation continue de la  $P_{\text{bal}}$  sur l'incidence de PAVM. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative concernant l'incidence de PAVM suspectée cliniquement ou confirmée par la microbiologie malgré l'efficacité du régulateur de pression dans le contrôle de la  $P_{\text{bal}}$ . Plusieurs différences méthodologiques entre notre étude et celle de Valencia et col. (242) pourraient expliquer ces résultats contradictoires. Alors que le régulateur de pression continue était pneumatique dans notre étude, il était électrique et élaboré à partir d'une pompe d'aquarium dans l'étude de Valencia et col. La correction trop rapide par le régulateur de pression électrique des surpressions ballonnet survenues au moment des efforts de toux ou de la mobilisation du patient a été décrite récemment par Weiss et col. Cette correction s'accompagne d'une chute de la  $P_{\text{bal}}$  en dessous de 20 cmH<sub>2</sub>O et pourrait expliquer l'absence des effets bénéfiques escomptés dans l'étude de Valencia et col. Une autre différence entre ces deux études est que l'incidence des PAVM, qui était l'objectif principal dans l'étude de Valencia, représentait un objectif secondaire dans notre étude. Enfin, l'impact du régulateur de pression automatique utilisé par Valencia sur les microinhalations ne peut pas être déterminé, puisque ce point n'a pas été évalué par les auteurs.

Nos résultats ne montrent pas de différence significative concernant le score d'ischémie trachéale entre les deux groupes. La prise en charge des patients du groupe contrôle a probablement été optimale, comportant une régulation discontinue de la  $P_{\text{bal}}$  trois fois par jour au moyen d'un manomètre et un ajustement de cette dernière autour de 25 cmH<sub>2</sub>O. Le pourcentage des patients intubés pendant >15 j était relativement limité (n=30). Ces patients sont probablement ceux qui pourraient bénéficier le plus de la régulation continue de la  $P_{\text{bal}}$ . L'impact de la régulation continue de la  $P_{\text{bal}}$  sur les lésions ischémiques trachéales était un objectif secondaire de notre étude. Le nombre de patients inclus a pu de ce fait être insuffisant pour démontrer une différence significative concernant cet objectif. Alors

que les caractéristiques de nos patients étaient similaires dans les deux groupes, certains facteurs pouvant influencer la survenue d'ischémie trachéale tels que la durée de l'hypotension ou de l'hypoxie n'ont pas été analysés.

Il convient de souligner que cette étude, tout comme les deux autres études cliniques, était monocentrique et que la réalisation d'études multicentriques est nécessaire afin de pouvoir généraliser les résultats. De plus, cette étude n'a pas évalué la microinhalation des sécrétions oropharyngées ni la microbiologie de ces sécrétions.

D'autres études sont nécessaires afin de confirmer nos résultats concernant les microinhalations et la PAVM et de déterminer l'impact de la régulation continue de la  $P_{\text{bal}}$  sur les lésions ischémiques trachéales.

## **5. CONCLUSION**

1. Les variations de la  $P_{bal}$  sont fréquentes chez les patients intubés et ventilés en réanimation. Les facteurs de risque liés au patient ne sont pas modifiables.
2. Le polyuréthane et la forme du ballonnet ne modifient pas la durée des souspressions et surpressions du ballonnet trachéal.
3. La régulation continue de la  $P_{bal}$  ne prévient pas la survenue d'ischémie trachéale, mais réduit le risque de microinhalation du liquide gastrique et de PAVM.

Ces résultats suggèrent que la régulation continue de la  $P_{bal}$  devrait être utilisée dans les services où l'incidence de PAVM est élevée. Cependant d'autres études multicentriques sont nécessaires avant de généraliser l'utilisation de ce type d'appareil à tous les patients intubés et ventilés.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Eurin B. Abord des voies respiratoires. *Réanimation Médicale, Editions Masson* 2001;262-266.
2. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med* 2006;34:2355-2361.
3. Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubation on host defenses and risks for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1991;12:523-543.
4. El Solh AA, Vora H, Knight PR, III, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med* 2011; in press
5. Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:84-92.
6. Miller CD, Rebuck JA, Ahern JW, Rogers FB. Daily evaluation of macroaspiration in the critically ill post-trauma patient. *Curr Surg* 2005;62:504-508.
7. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981;70:65-76.
8. Lucangelo U, Zin WA, Antonaglia V, Petrucci L, Viviani M, Buscema G, Borelli M, Berlot G. Effect of positive expiratory pressure and type of tracheal cuff on the incidence of aspiration in mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:409-413.
9. Young PJ, Pakeerathan S, Blunt MC, Subramanya S. A low-volume, low-pressure tracheal tube cuff reduces pulmonary aspiration. *Crit Care Med* 2006;34:632-639.
10. Mauri T, Berra L, Kumwilaisak K, Pivi S, Ufberg JW, Kueppers F, Pesenti A, Bigatello LM. Lateral-horizontal patient position and horizontal orientation of the endotracheal tube to prevent aspiration in adult surgical intensive care unit patients: a feasibility study. *Respir Care* 2010;55:294-302.
11. Nandapalan V, McIlwain JC, Hamilton J. A study of alpha-amylase activity in tracheobronchial secretions of seriously ill patients with tracheostomies. *J Laryngol Otol* 1995;109:640-643.
12. Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, Levy H. Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001;27:660-664.
13. Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495-1501.

14. Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, Stewart BJ, Oliver DA, Kollef MH. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-1015.
15. Palmer LB. Ventilator-associated tracheobronchitis. *Curr Respir Med Rev* 2010;6:58-64.
16. Laforce FM, Hopkins J, Trow R, Wang WL. Human oral defenses against gram-negative rods. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:929-935.
17. Robriquet L, Fourrier F. Oral Hygiene and Ventilator-Associated Pneumonia. *Curr Respir Med Rev* 2010;6:65-71.
18. Thomas S, Raman R, Idikula J, Brahmadathan N. Alterations in oropharyngeal flora in patients with a nasogastric tube: a cohort study. *Crit Care Med* 1992;20:1677-1680.
19. Palmer LB, Albulak K, Fields S, Filkin AM, Simon S, Smaldone GC. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:464-468.
20. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740-745.
21. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:301-308.
22. Munro CL, Grap MJ, Elswick RK, Jr., McKinney J, Sessler CN, Hummel RS, III. Oral health status and development of ventilator-associated pneumonia: a descriptive study. *Am J Crit Care* 2006;15:453-460.
23. Dennesen P, van d, V, Vlasveld M, Lokker L, Ramsay G, Kessels A, van den KP, van Nieuw AA, Veerman E. Inadequate salivary flow and poor oral mucosal status in intubated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:781-786.
24. Leibovitz A, Nagler R, Plotnikov G, Habot B, Segal R. Biochemical, immunological and enzymatic components of saliva in prolonged naso-gastric-fed elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:457-460.
25. Dal Nogare AR, Toews GB, Pierce AK. Increased salivary elastase precedes gram-negative bacillary colonization in postoperative patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:671-675.
26. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative stress indices in COPD--Broncho-alveolar lavage and salivary analysis. *Arch Oral Biol* 2007;52:36-43.
27. Bjorne H, Govoni M, Tornberg DC, Lundberg JO, Weitzberg E. Intra-gastric nitric oxide is abolished in intubated patients and restored by nitrite. *Crit Care Med* 2005;33:1722-1727.
28. Kolenbrander PE, Palmer RJ, Jr., Rickard AH, Jakubovics NS, Chalmers NI, Diaz PI. Bacterial interactions and successions during plaque development. *Periodontol* 2000 2006;42:47-79.

29. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1239-1247.
30. Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA. Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. *Clin Infect Dis* 2008;47:1562-1570.
31. Garrouste-Org, Chevret S, Arlet G, Marie O, Rouveau M, Popoff N, Schlemmer B. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1647-1655.
32. DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109:1556-1561.
33. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, Pottier-Cau E, Boutigny H, Di Pompeo C, Durocher A, Roussel-Delvallez M. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2005;33:1728-1735.
34. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, Ramsay G, Dormans TP, Aarts LP, de Bel EE, Hustinx WN, van dT, I, Hoepelman AM, Bonten MJ. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1348-1355.
35. MacNaughton PD, Bailey J, Donlin N, Branfield P, Williams A, Rowsell H. A randomised controlled trial assessing the efficacy of oral chlorhexidine in ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004;30(Suppl):S5-18.
36. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2460-2466.
37. Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Malledant Y. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med* 2006;34:1514-1519.
38. Kollef M, Pittet D, Sanchez GM, Chastre J, Fagon JY, Bonten M, Hyzy R, Fleming TR, Fuchs H, Bellm L, Mercat A, Manez R, Martinez A, Eggimann P, Daguerra M, Luyt CE. A randomized double-blind trial of iseganan in prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:91-97.
39. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:889-

40. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:131-136.
41. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:595-602.
42. Torres A, el Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:1729-1735.
43. Garrod LP. A study of the bacterial power of hydrochloric acid and of gastric juice. *St Bartholomew's Hospital Records* 1974;72:145-167.
44. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006;130:251-260.
45. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. *Lancet* 1982;1:242-245.
46. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986;7:23-26.
47. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, Blum A, Chiolerio R, Schaller MD, Perret C, Spinnler O, Blondel J, Siegrist H, Saghafi L, Blanc D, Francioli P. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120:653-662.
48. Palmer LB, Donelan SV, Fox G, Bellemore E, Greene WH. Gastric flora in chronically mechanically ventilated patients. Relationship to upper and lower airway colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1063-1067.
49. Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986;80:827-832.
50. Heyland D, Bradley C, Mandell LA. Effect of acidified enteral feedings on gastric colonization in the critically ill patient. *Crit Care Med* 1992;20:1388-1394.
51. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, Smith BF, Dennis RC, Fitzpatrick GF, Pollack SD, Korsberg TZ, Birkett DH, Hirsch EF, . Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. *Crit Care Med* 1992;20:1377-1387.
52. Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, Gibson JS, Hawkey PM. Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet* 1993;341:911-913.

53. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, Piera C, Puig dlB, Cobos A, Lomena F, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992;116:540-543.
54. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, el Ebiary M, de la Bellacasa JP, Rodriguez-Roisin R. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1387-1390.
55. Garvey BM, McCambley JA, Tuxen DV. Effects of gastric alkalization on bacterial colonization in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989;17:211-216.
56. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhawe GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1992;20:590-593.
57. Torres A, el Ebiary M, Gonzalez J, Ferrer M, Puig dlB, Gene A, Martos A, Rodriguez-Roisin R. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-357.
58. Heyland D, Mandell LA. Gastric colonization by gram-negative bacilli and nosocomial pneumonia in the intensive care unit patient. Evidence for causation. *Chest* 1992;101:187-193.
59. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, Papas J, Fein AM. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989;95:155-161.
60. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988;93:318-324.
61. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am J Med* 1992;93:135-142.
62. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993;270:1965-1970.
63. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-1858.
64. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van dT, I, Ramsay G, Bonten MJ. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34:396-402.
65. Reusser P, Zimmerli W, Scheidegger D, Marbet GA, Buser M, Gyr K. Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxemia: a prospective study in neurosurgical patients on mechanical ventilation. *J Infect Dis* 1989;160:414-421.

66. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der GS, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;105:878-884.
67. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, Carrillo A, Garcia J, Leon J, Martinez-Pellus AJ. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990;18:1239-1242.
68. Martinez-Pellus AE, Ruiz J, Garcia J, San Miguel MT, Seller G, Bru M, Palazon C. Role of selective digestive decontamination (SDD) in the prevention of nosocomial pneumonia (NP): is gastric decontamination necessary? *Intensive Care Med* 1992;18:218-221.
69. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJ, Bernards AT, Kuijper EJ, Joore JC, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJ, Jansz AR, Wesselink RM, de Jongh BM, Dennesen PJ, van Asselt GJ, te Velde LF, Frenay IH, Kaasjager K, Bosch FH, van Iterson M, Thijsen SF, Kluge GH, Pauw W, de Vries JW, Kaan JA, Arends JP, Aarts LP, Sturm PD, Harinck HI, Voss A, Uijtendaal EV, Blok HE, Thieme Groen ES, Pouw ME, Kalkman CJ, Bonten MJ. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
70. Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH, Raffin TA. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta-analysis. *Chest* 1991;100:7-13.
71. Niederman MS, Craven DE. Devising strategies for preventing nosocomial pneumonia--should we ignore the stomach? *Clin Infect Dis* 1997;24:320-323.
72. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51 Suppl 1:S131-S135.
73. Talmor M, Li P, Barie PS. Acute paranasal sinusitis in critically ill patients: guidelines for prevention, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 1997;25:1441-1446.
74. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingeon G, Couprie A, Chaudet M. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993;21:1132-1138.
75. Holzapfel L. Nasal vs oral intubation. *Minerva Anestesiol* 2003;69:348-352.
76. Fanara B, Manzon C, Barbot O, Desmettre T, Capellier G. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 2010;14:R87-
77. Bercault N, Wolf M, Runge I, Fleury JC, Boulain T. Intrahospital transport of critically ill ventilated patients: a risk factor for ventilator-associated pneumonia--a matched cohort study. *Crit Care Med* 2005;33:2471-2478.
78. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, Trovillion E. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;112:765-773.

79. Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Gruson D, Chene G, Bebear C, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Comparison of B-mode ultrasound and computed tomography in the diagnosis of maxillary sinusitis in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2001;29:1337-1342.
80. Vargas F, Boyer A, Bui HN, Salmi LR, Gruson D, Hilbert G. A postural change test improves the prediction of a radiological maxillary sinusitis by ultrasonography in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1474-1478.
81. Vargas A, Boyer A, Bui N, Gruson D, Hilbert G. Sinusite sous ventilation mécanique: diagnostic et apport de l'échographie. *Réanimation* 2008;17:21-27.
82. Riga M, Danielidis V, Pneumatikos I. Rhinosinusitis in the intensive care unit patients: a review of the possible underlying mechanisms and proposals for the investigation of their potential role in functional treatment interventions. *J Crit Care* 2010;25:171-14.
83. Michelson A, Kamp HD, Schuster B. [Sinusitis in long-term intubated, intensive care patients: nasal versus oral intubation]. *Anaesthetist* 1991;40:100-104.
84. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, Leguillou JL, Bodin L, Khac TD, Marsault C, . Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-783.
85. Aust R, Drettner B. The patency of the maxillary ostium in relation to body posture. *Acta Otolaryngol* 1975;80:443-446.
86. Babatola FD. Reciprocal changes in nasal resistance in response to changes in posture. *Rhinology* 1998;36:69-72.
87. Deitmer T, Erwig H. The influence of nasal obstruction on mucociliary transport. *Rhinology* 1986;24:159-162.
88. Deja M, Busch T, Bachmann S, Riskowski K, Campean V, Wiedmann B, Schwabe M, Hell B, Pfeilschifter J, Falke KJ, Lewandowski K. Reduced nitric oxide in sinus epithelium of patients with radiologic maxillary sinusitis and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:281-286.
89. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol* 2001;22:19-32.
90. Rouby JJ. The nose, nitric oxide, and paranasal sinuses: the outpost of pulmonary antiinfectious defenses? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:265-266.
91. Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol* 1983;46:198-202.
92. Ramnarine SI, Khawaja AM, Barnes PJ, Rogers DF. Nitric oxide inhibition of basal and neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro. *Br J Pharmacol* 1996;118:998-1002.

93. Boek WM, Graamans K, Natziyl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2002;112:570-573.
94. Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;29:13-38.
95. Jorissen M, Willems T, De Boeck K. Diagnostic evaluation of mucociliary transport: from symptoms to coordinated ciliary activity after ciliogenesis in culture. *Am J Rhinol* 2000;14:345-352.
96. Lale AM, Mason JD, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:388-396.
97. Djukanovic R. Nasal polyps--a model of chronic respiratory mucosal inflammation. *Clin Exp Allergy* 1995;25:582-585.
98. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:537-548.
99. Ferguson JL, McCaffrey TV, Kern EB, Martin WJ. The effects of sinus bacteria on human ciliated nasal epithelium in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;98:299-304.
100. Salord F, Gaussorgues P, Marti-Flich J, Sirodot M, Allimant C, Lyonnet D, Robert D. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med* 1990;16:390-393.
101. Bach A, Boehrer H, Schmidt H, Geiss HK. Nosocomial sinusitis in ventilated patients. Nasotracheal versus orotracheal intubation. *Anaesthesia* 1992;47:335-339.
102. Spapen H, Deron P, Hamels K, Diltoer M, Ramet J, Huyghens L. Nosocomial pansinusitis in orotracheally intubated critically ill patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995;49:251-255.
103. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jr., Jones CB, Tolley E, Mayhall G. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994;106:221-235.
104. Souweine B, Mom T, Traore O, Aublet-Cuvelier B, Bret L, Sirot J, Deteix P, Gilain L, Boyer L. Ventilator-associated sinusitis: microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics. *Anesthesiology* 2000;93:1255-1260.
105. Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:695-701.
106. Bauer TT, Torres A, Ferrer R, Heyer CM, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Biofilm formation in endotracheal tubes. Association between pneumonia and the persistence of pathogens. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57:84-87.

107. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:217-221.
108. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-1322.
109. Bordi C, de Bentzmann S. Hacking into bacterial biofilms: a new therapeutic challenge. *Ann Intensive Care* 2011;in press-
110. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1987;41:435-464.
111. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, Byers LM, Jones DS, Goldsmith CE, Moore JE, Kerr JR, Curran MD, Hogg G, Webb CH, McCarthy GJ, Milligan KR. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072-1076.
112. O'Toole GA, Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol* 1998;30:295-304.
113. Parsek MR, Greenberg EP. Quorum sensing signals in development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Methods Enzymol* 1999;310:43-55.
114. Inglis TJ, Lim TM, Ng ML, Tang EK, Hui KP. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;108:1049-1052.
115. Vorachit M, Lam K, Jayanetra P, Costerton JW. Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic discs to ceftazidime and co-trimoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2000-2002.
116. Shigeta M, Tanaka G, Komatsuzawa H, Sugai M, Suginaka H, Usui T. Permeation of antimicrobial agents through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a simple method. *Chemotherapy* 1997;43:340-345.
117. Dibdin GH, Assinder SJ, Nichols WW, Lambert PA. Mathematical model of beta-lactam penetration into a biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* while undergoing simultaneous inactivation by released beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:757-769.
118. Ishida H, Ishida Y, Kurosaka Y, Otani T, Sato K, Kobayashi H. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1641-1645.
119. Fletcher M. The physiological activity of bacteria attached to solid surfaces. *Adv Microb Physiol* 1991;32:53-85.
120. Gorman SP, McGovern JG, Woolfson AD, Adair CG, Jones DS. The concomitant development of poly(vinyl chloride)-related biofilm and antimicrobial resistance in relation to ventilator-associated pneumonia. *Biomaterials* 2001;22:2741-2747.
121. Bagge N, Ciofu O, Skovgaard LT, Hoiby N. Rapid development in vitro and in vivo of resistance to ceftazidime in biofilm-growing *Pseudomonas aeruginosa* due to chromosomal beta-lactamase. *APMIS* 2000;108:589-600.

122. Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS, Hobgood CD, Gower DJ, Webb LX, Costerton JW, Gristina AG. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986;14:265-270.
123. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014-2018.
124. Inglis TJ. Evidence for dynamic phenomena in residual tracheal tube biofilm. *Br J Anaesth* 1993;70:22-24.
125. Diaz-Blanco J, Clawson RC, Roberson SM, Sanders CB, Pramanik AK, Herbst JJ. Electron microscopic evaluation of bacterial adherence to polyvinyl chloride endotracheal tubes used in neonates. *Crit Care Med* 1989;17:1335-1340.
126. Shah C, Kollef MH. Endotracheal tube intraluminal volume loss among mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:120-125.
127. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam MA, Philips JI. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999;13:546-551.
128. Cairns S, Thomas JG, Hooper SJ, Wise MP, Frost PJ, Wilson MJ, Lewis MA, Williams DW. Molecular analysis of microbial communities in endotracheal tube biofilms. *PLoS One* 2011;6:e14759-
129. Takigawa K, Fujita J, Negayama K, Yamagishi Y, Yamaji Y, Ouchi K, Yamada K, Abe M, Nakazawa T, Kawanishi K, . Nosocomial outbreak of *Pseudomonas cepacia* respiratory infection in immunocompromised patients associated with contaminated nebulizer devices. *Kansenshogaku Zasshi* 1993;67:1115-1125.
130. Srinivasan A, Wolfenden LL, Song X, Mackie K, Hartsell TL, Jones HD, Diette GB, Orens JB, Yung RC, Ross TL, Merz W, Scheel PJ, Haponik EF, Perl TM. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with flexible bronchoscopes. *N Engl J Med* 2003;348:221-227.
131. Gray J, George RH, Durbin GM, Ewer AK, Hocking MD, Morgan ME. An outbreak of *Bacillus cereus* respiratory tract infections on a neonatal unit due to contaminated ventilator circuits. *J Hosp Infect* 1999;41:19-22.
132. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med* 2002;30:2222-2228.
133. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-917.
134. Matrician L, Ange G, Burns S, Fanning WL, Kioski C, Cage GD, Komatsu KK. Outbreak of nosocomial *Burkholderia cepacia* infection and colonization associated with intrinsically contaminated mouthwash. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:739-741.

135. Young LS, Perdreau-Remington F, Winston LG. Clinical, epidemiologic, and molecular evaluation of a clonal outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1075-1083.
136. Nseir S, Ader F, Lubret R, Marquette CH. Pathophysiology of Airway Colonization in Critically Ill COPD Patient. *Curr Drug Targets* 2011;12:514-520.
137. Johanson WG, Jr., Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-706.
138. Ewig S, Torres A, el Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-198.
139. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, de Leeuw PW, van der GS, Stobberingh EE, Gaillard CA. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339-1346.
140. 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;26:1369-1372.
141. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal JM, Gannier M, Sainty JM, Papazian L. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-597.
142. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;135:521-528.
143. Toews GB, Gross GN, Pierce AK. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic cell response in mice. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:559-566.
144. Onofrio JM, Toews GB, Lipscomb MF, Pierce AK. Granulocyte-alveolar-macrophage interaction in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:335-341.
145. Ansfield MJ, Woods DE, Johanson WG, Jr. Lung bacterial clearance in murine pneumococcal pneumonia. *Infect Immun* 1977;17:195-204.
146. Marquette CH, Wallet F, Copin MC, Wermert D, Desmidt A, Ramon P, Courcol R, Tonnel AB. Relationship between microbiologic and histologic features in bacterial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1784-1787.
147. Wermert D, Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Fraticelli A, Ramon P, Tonnel AB. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:139-147.

148. Rouby JJ, Martin DL, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Grosset J, Viars P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1059-1066.
149. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev* 2000;173:39-51.
150. Mason CM, Nelson S. Normal host defenses and impairments associated with the delayed resolution of pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992;7:243-255.
151. Lees AW, Menaught W. Bacteriology of lower-respiratory-tract secretions, sputum, and upper-respiratory-tract secretions in "normals" and chronic bronchitics. *Lancet* 1959;2:1112-1115.
152. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1961;265:1273-1278.
153. Lillehoj ER, Kim KC. Airway mucus: its components and function. *Arch Pharm Res* 2002;25:770-780.
154. Zeiher BG, Hornick DB. Pathogenesis of respiratory infections and host defenses. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:166-173.
155. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:193-198.
156. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;281:1137-1140.
157. Sigalet DL, Mackenzie SL, Hameed SM. Enteral nutrition and mucosal immunity: implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg* 2004;47:109-116.
158. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50:725-739.
159. Klainer AS, Turndorf H, Wu WH, Maewal H, Allender P. Surface alterations due to endotracheal intubation. *Am J Med* 1975;58:674-683.
160. Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, de Oliveira LR, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest* 2005;128:2772-2777.
161. Cooper JD, Grillo HC. Experimental production and prevention of injury due to cuffed tracheal tubes. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:1235-1241.
162. Bone DK, Davis JL, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia. Prevention of aspiration in patients with tracheostomies. *Ann Thorac Surg* 1974;18:30-37.
163. Johanson WG, Jr., Higuchi JH, Chaudhuri TR, Woods DE. Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:55-63.

164. Niederman MS. Bacterial adherence as a mechanism of airway colonization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:15-20.
165. Ramphal R, Small PM, Shands JW, Jr., Fischlschweiger W, Small PA, Jr. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation. *Infect Immun* 1980;27:614-619.
166. Bregeon F, Papazian L, Delpierre S, Kajikawa O, Payan MJ, Martin TR, Kipson N, Pugin J. Role of proinflammatory activity contained in gastric juice from intensive care unit patients to induce lung injury in a rabbit aspiration model. *Crit Care Med* 2008;36:3205-3212.
167. Raghavendran K, Nemzek J, Napolitano LM, Knight PR. Aspiration-induced lung injury. *Crit Care Med* 2011; in press
168. Seegobin RD, van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:965-968.
169. Dullenkopf A, Gerber A, Weiss M. Fluid leakage past tracheal tube cuffs: evaluation of the new Microcuff endotracheal tube. *Intensive Care Med* 2003;29:1849-1853.
170. 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.
171. Zanella A, Cressoni M, Epp M, Stylianou M, Kolobow T. A double-layer tracheal tube cuff designed to prevent leakage: a bench-top study. *Intensive Care Med* 2008;34:1145-1149.
172. Pitts R, Fisher D, Sulemanji D, Kratochvil J, Jiang Y, Kacmarek R. Variables affecting leakage past endotracheal tube cuffs: a bench study. *Intensive Care Med* 2010;36:2066-2073.
173. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:111-115.
174. Vyas D, Inweregbu K, Pittard A. Measurement of tracheal tube cuff pressure in critical care. *Anaesthesia* 2002;57:275-277.
175. Sierra R, Benitez E, Leon C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest* 2005;128:1667-1673.
176. Galinski M, Treoux V, Garrigue B, Lapostolle F, Borron SW, Adnet F. Intracuff pressures of endotracheal tubes in the management of airway emergencies: the need for pressure monitoring. *Ann Emerg Med* 2006;47:545-547.
177. Mol DA, De Villiers GT, Claassen AJ, Joubert G. Use and care of an endotracheal/tracheostomy tube cuff--are intensive care unit staff adequately informed? *S Afr J Surg* 2004;42:14-16.

178. Jaber S, El Kamel M, Chanques G, Sebbane M, Cazottes S, Perrigault PF, Eledjam JJ. Endotracheal tube cuff pressure in intensive care unit: the need for pressure monitoring. *Intensive Care Med* 2007;33:917-918.
179. Rose L, Redl L. Survey of cuff management practices in intensive care units in Australia and New Zealand. *Am J Crit Care* 2008;17:428-435.
180. Duguet A, D'Amico L, Biondi G, Prodanovic H, Gonzalez-Bermejo J, Similowski T. Control of tracheal cuff pressure: a pilot study using a pneumatic device. *Intensive Care Med* 2007;33:128-132.
181. Guyton DC, Barlow MR, Besselievre TR. Influence of airway pressure on minimum occlusive endotracheal tube cuff pressure. *Crit Care Med* 1997;25:91-94.
182. Ouanes I, Lyazidi A, Danin PE, Rana N, Di Bari A, Abroug F, Louis B, Brochard L. Mechanical influences on fluid leakage past the tracheal tube cuff in a benchtop model. *Intensive Care Med* 2011;37:695-700.
183. Beuret P, Carton MJ, Kaaki M, Fabre X, Ducreux JC. Fluid leakage past tracheal tube: effect of suctioning manoeuvre and type of cuff in a benchtop model. *Intensive Care Med* 2009;35 Supp 1:Abstract 846
184. Dave MH, Frotzler A, Madjdpour C, Koepfer N, Weiss M. Massive Aspiration Past the Tracheal Tube Cuff Caused by Closed Tracheal Suction System. *J Intensive Care Med* 2011; in press
185. Dave MH, Frotzler A, Weiss M. Closed tracheal suction and fluid aspiration past the tracheal tube. Impact of tube cuff and airway pressure. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:166-171.
186. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35:2018-2027.
187. Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, Zakynthinos E, Sfyra D. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005;26:106-111.
188. Li Bassi G, Marti J, Rigol M, Jeuma J, Luque N, Esperatti M, Ferrer M, Fernandez L, Guerreo L, Jou J, Soy D, Torres A. Assessment Of Oropharyngeal Secretions Viscosity During Tracheal Intubation: An Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A5854: Abstract
189. Blunt MC, Young PJ, Patil A, Haddock A. Gel lubrication of the tracheal tube cuff reduces pulmonary aspiration. *Anesthesiology* 2001;95:377-381.
190. Winklmaier U, Wust K, Schiller S, Wallner F. Leakage of fluid in different types of tracheal tubes. *Dysphagia* 2006;21:237-242.
191. Myers A, Morgan P, Toner A, Scot M. In vitro evaluation of the mallinckrodt sealguard endotracheal tube. *Intensive Care Med* 2009;35, Supp 1:S8-Abstract 15.

192. Nseir S, Zerimech F, Jaillette E, Balduyck M. Microaspiration in intubated critically ill patients: diagnosis and prevention. *Infect Disord Drug Targets* 2011;in press-
193. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care* 2010;14:R30-
194. Kolbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med* 2000;26:1421-1427.
195. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, Samsom M, Roelofs JM, Akkermans LM. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998;26:1510-1517.
196. Tamion F, Hamelin K, Duflo A, Girault C, Richard JC, Bonmarchand G. Gastric emptying in mechanically ventilated critically ill patients: effect of neuromuscular blocking agent. *Intensive Care Med* 2003;29:1717-1722.
197. Samsom M, Bharucha A, Gerich JE, Herrmann K, Limmer J, Linke R, Maggs D, Schirra J, Vella A, Worle HJ, Goke B. Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:502-514.
198. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1997;113:60-66.
199. Rezaiguia-Delclaux S, Streich B, Bouleau D, Delchier JC, Dhonneur G, Meignan M, Duvaldestin P. Pulmonary scintigraphy for diagnosis of aspiration during intravenous propofol anaesthesia for colonoscopy. *Br J Anaesth* 2001;87:204-206.
200. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care* 2005;50:900-906.
201. Belafsky PC, Blumenfeld L, LePage A, Nahrstedt K. The accuracy of the modified Evan's blue dye test in predicting aspiration. *Laryngoscope* 2003;113:1969-1972.
202. Metheny NA, Aud MA, Wunderlich RJ. A survey of bedside methods used to detect pulmonary aspiration of enteral formula in intubated tube-fed patients. *Am J Crit Care* 1999;8:160-167.
203. Potts RG, Zaroukian MH, Guerrero PA, Baker CD. Comparison of blue dye visualization and glucose oxidase test strip methods for detecting pulmonary aspiration of enteral feedings in intubated adults. *Chest* 1993;103:117-121.
204. Metheny NA, Dahms TE, Stewart BJ, Stone KS, Edwards SJ, Defer JE, Clouse RE. Efficacy of dye-stained enteral formula in detecting pulmonary aspiration. *Chest* 2002;122:276-281.
205. Maloney JP, Halbower AC, Fouty BF, Fagan KA, Balasubramaniam V, Pike AW, Fennessey PV, Moss M. Systemic absorption of food dye in patients with sepsis. *N Engl J Med* 2000;343:1047-1048.

206. Maloney JP, Ryan TA, Brasel KJ, Binion DG, Johnson DR, Halbower AC, Frankel EH, Nyffeler M, Moss M. Food dye use in enteral feedings: a review and a call for a moratorium. *Nutr Clin Pract* 2002;17:169-181.
207. Lichtenthal P, Borg U, Maul D. Do endotracheal tubes prevent microaspiration? *Crit Care* 2010;14 (Suppl 1):P229-
208. Jaoude PA, Knight PR, Ohtake P, El Solh AA. Biomarkers in the diagnosis of aspiration syndromes. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:309-319.
209. Anson ML, Mirsky AE. The estimation of trypsin with hemoglobin. *J Gen Physiol* 1933;17:151-157.
210. Metheny NA, Chang YH, Ye JS, Edwards SJ, Defer J, Dahms TE, Stewart BJ, Stone KS, Clouse RE. Pepsin as a marker for pulmonary aspiration. *Am J Crit Care* 2002;11:150-154.
211. Metheny NA, Dahms TE, Chang YH, Stewart BJ, Frank PA, Clouse RE. Detection of pepsin in tracheal secretions after forced small-volume aspirations of gastric juice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:79-84.
212. Mirant-Borde MC TALA. Feasibility Of Pepsin Measurement In Endotracheal Secretion Specimens As A Marker Of Aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A5841-
213. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdel Aziz MM. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:464-470.
214. Gopalareddy V, He Z, Soundar S, Bolling L, Shah M, Penfil S, McCloskey JJ, Mehta DI. Assessment of the prevalence of microaspiration by gastric pepsin in the airway of ventilated children. *Acta Paediatr* 2008;97:55-60.
215. Filloux B, Boyer A, Bedel A, Mathiaux J, Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Hilbert G, Gruson D. Le dosage d'amylase dans la trachée: un marqueur de mico-inhalation bronchique du patient intubé. *Réanimation* 2011;20:S176:-SP218.
216. Weiss CH, Moazed F, Wunderink RG. Bronchoalveolar Lavage Fluid Amylase Is Elevated In Patients With A High Risk Of Aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A3915-
217. Tripathi A, Mirant-Borde MC, Lee A. Amylase In Bronchoalveolar Lavage As A Potential Marker Of Oropharyngeal-To-Pulmonary Aspiration. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A4616-
218. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S, Boyce S, Orlowski JP, Davis K, Jr. The pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest* 1993;104:919-924.
219. Wu YC, Hsu PK, Su KC, Liu LY, Tsai CC, Tsai SH, Hsu WH, Lee YC, Perng DW. Bile acid aspiration in suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2009;136:118-124.

220. Visscher S, Schurink CA, Melsen WG, Lucas PJ, Bonten MJ. Effects of systemic antibiotic therapy on bacterial persistence in the respiratory tract of mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2008;34:692-699.
221. Kinsey GC, Murray MJ, Swensen SJ, Miles JM. Glucose content of tracheal aspirates: implications for the detection of tube feeding aspiration. *Crit Care Med* 1994;22:1557-1562.
222. Chang AB, Cox NC, Purcell J, Marchant JM, Lewindon PJ, Cleghorn GJ, Ee LC, Withers GD, Patrick MK, Faoagali J. Airway cellularity, lipid laden macrophages and microbiology of gastric juice and airways in children with reflux oesophagitis. *Respir Res* 2005;6:72-
223. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:94-100.
224. Tamura A, Hebisawa A, Fukushima K, Yotsumoto H, Mori M. Lipoid pneumonia in lung cancer: radiographic and pathological features. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:492-496.
225. Vichinsky E, Williams R, Das M, Earles AN, Lewis N, Adler A, McQuitty J. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood* 1994;83:3107-3112.
226. Kerneis M, Ricard JD. Sondes d'intubation et prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. *Réanimation* 2011;1:19-24.
227. Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an in vitro study. *Br J Anaesth* 2010;105:538-543.
228. Zanella A, Scaravilli V, Isgro S, Milan M, Cressoni M, Patroniti N, Fumagalli R, Pesenti A. Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: a bench-top study. *Intensive Care Med* 2011;37:343-347.
229. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Mora ML, Sierra A. Influence of an endotracheal tube with polyurethane cuff and subglottic secretion drainage on pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1079-1083.
230. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, Debbat K, Hayon J, Monsel A, Fangio P, Appere d, V, Ramaut C, Outin H, Bastuji-Garin S. Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:910-917.
231. Bouza E, Perez MJ, Munoz P, Rincon C, Barrio JM, Hortal J. Continuous aspiration of subglottic secretions in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the postoperative period of major heart surgery. *Chest* 2008;134:938-946.
232. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR, Kim HM, Matthay MA, Saint S. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:11-18.

233. Poelaert J, Depuydt P, De Wolf A, Van d, V, Herck I, Blot S. Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:771-776.
234. Miller MA, Arndt JL, Konkle MA, Chenoweth CE, Iwashyna TJ, Flaherty KR, Hyzy RC. A polyurethane cuffed endotracheal tube is associated with decreased rates of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2011;26:280-286.
235. Doyle A, Fletcher A, Carter J, Blunt M, Young P. The incidence of ventilator-associated pneumonia using the PneuX System with or without elective endotracheal tube exchange: A pilot study. *BMC Res Notes* 2011;4:92-
236. Berra L, De Marchi L, Panigada M, Yu ZX, Baccarelli A, Kolobow T. Evaluation of continuous aspiration of subglottic secretion in an in vivo study. *Crit Care Med* 2004;32:2071-2078.
237. Panigada M, Berra L, Greco G, Stylianou M, Kolobow T. Bacterial colonization of the respiratory tract following tracheal intubation-effect of gravity: an experimental study. *Crit Care Med* 2003;31:729-737.
238. Dragoumanis CK, Vretzakis GI, Papaioannou VE, Didilis VN, Vogiatzaki TD, Pneumatikos IA. Investigating the failure to aspirate subglottic secretions with the Evac endotracheal tube. *Anesth Analg* 2007;105:1083-5.
239. Mujica-Lopez KI, Pearce MA, Narron KA, Perez J, Rubin BK. In vitro evaluation of endotracheal tubes with intrinsic suction. *Chest* 2010;138:863-869.
240. Farre R, Rotger M, Ferre M, Torres A, Navajas D. Automatic regulation of the cuff pressure in endotracheally-intubated patients. *Eur Respir J* 2002;20:1010-1013.
241. Weiss M, Doell C, Koepfer N, Madjdpour C, Woitzek K, Bernet V. Rapid pressure compensation by automated cuff pressure controllers worsens sealing in tracheal tubes. *Br J Anaesth* 2009;102:273-278.
242. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, Torres A. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med* 2007;35:1543-1549.
243. Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, Poyatos ME, Rivera R, Machado J, Catalan I, Artigas A. Positive-end expiratory pressure reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. *Crit Care Med* 2008;36:2225-2231.
244. Simao MA, Alacid CA, Rodrigues KA, Albuquerque C, Furkim AM. Incidence of tracheal aspiration in tracheotomized patients in use of mechanical ventilation. *Arq Gastroenterol* 2009;46:311-314.
245. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med* 2010;36:971-978.

246. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009;338:b1574-
247. Alexiou VG, Ierodiakonou V, Dimopoulos G, Falagas ME. Impact of patient position on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009;24:515-522.
248. Keeley L. Reducing the risk of ventilator-acquired pneumonia through head of bed elevation. *Nurs Crit Care* 2007;12:287-294.
249. Beuret P, Carton MJ, Nouridine K, Kaaki M, Tramoni G, Ducreux JC. Prone position as prevention of lung injury in comatose patients: a prospective, randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2002;28:564-569.
250. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, Palmier B, Le QV, Sirodot M, Rosselli S, Cadiergue V, Sainty JM, Barbe P, Combourieu E, Debatty D, Rouffineau J, Ezingard E, Millet O, Guelon D, Rodriguez L, Martin O, Renault A, Sibille JP, Kaidomar M. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-2387.
251. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, Baacke MG, Waydhas C, Ose C, Bock E, Gotzen L, Obertacke U, Nast-Kolb D. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury--a prospective randomized trial. *J Trauma* 2005;59:333-341.
252. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, Rodriguez F, Garro P, Ricart P, Vallverdu I, Gich I, Castano J, Saura P, Dominguez G, Bonet A, Albert RK. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1233-1239.
253. Mounier R, Adrie C, Francais A, Garrouste-Org, Cheval C, Allaouchiche B, Jamali S, Dinh-Xuan AT, Goldgran-Toledano D, Cohen Y, Azoulay E, Timsit JF, Ricard JD. Study of prone positioning to reduce ventilator-associated pneumonia in hypoxaemic patients. *Eur Respir J* 2010;35:795-804.
254. Bassi GL, Zanella A, Cressoni M, Stylianou M, Kolobow T. Following tracheal intubation, mucus flow is reversed in the semirecumbent position: possible role in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:518-525.
255. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-1961.
256. McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, Lowen CC, Looney SW, Matheson PJ, Gleeson K, Spain DA. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-330.
257. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, Ferre M, Fernandez-Ortega F, Vaquerizo CI, Manzanedo R. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010;36:1386-1393.

258. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Holloway RH. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med* 2007;35:2561-2567.
259. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-373.
260. Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003;7:R46-R51.
261. Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:639-649.
262. Hsu CW, Sun SF, Lin SL, Kang SP, Chu KA, Lin CH, Huang HH. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med* 2009;37:1866-1872.
263. Acosta-Escribano J, Fernandez-Vivas M, Grau CT, Caturra-Such J, Garcia-Martinez M, Menendez-Mainer A, Solera-Suarez M, Sanchez-Paya J. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010;36:1532-1539.
264. White H, Sosnowski K, Tran K, Reeves A, Jones M. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. *Crit Care* 2009;13:R187-
265. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
266. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguia C, Soto L, Anzueto A. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005;128:496-506.
267. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1471-1477.
268. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-134.
269. de Wit M, Gennings C, Jenvey WI, Epstein SK. Randomized trial comparing daily interruption of sedation and nursing-implemented sedation algorithm in medical intensive care unit patients. *Crit Care* 2008;12:R70-
270. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:475-480.

271. Tadie JM, Behm E, Lecuyer L, Benhmamed R, Hans S, Brasnu D, Diehl JL, Fagon JY, Guerot E. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med* 2010;36:991-998.
272. Megarbane B, Be HT, Kania R, Herman P, Baud FJ. Early laryngeal injury and complications because of endotracheal intubation in acutely poisoned patients: a prospective observational study. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:331-336.
273. Kastanos N, Estopa MR, Marin PA, Xaubet MA, Agusti-Vidal A. Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution, and predisposing factors. A prospective long-term study. *Crit Care Med* 1983;11:362-367.
274. Chopra M, Jones L, Boulanger C, Bengler J, Higginson I, Williamson D, Younge P, Lloyd G. Prospective observational measurement of tracheal tube cuff pressures in the emergency department. *Emerg Med J* 2010;27:270-271.
275. Rokamp KZ, Secher NH, Moller AM, Nielsen HB. Tracheal tube and laryngeal mask cuff pressure during anaesthesia - mandatory monitoring is in need. *BMC Anesthesiol* 2010;10:20-
276. Ricard JD, Conti G, Boucherie M, Hormann C, Poelaert J, Quintel M, Rubertsson S, Taylor R, Torres A. VAPAWAY project: A European audit of VAP prevention practices. *Intensive Care Med* 2009;34 (Suppl 1):S36:-128.
277. Garrouste-Orgeas, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, Souweine B, Tabah A, Charpentier J, Gontier O, Fieux F, Mourvillier B, Troche G, Reignier J, Dumay MF, Azoulay E, Reignier B, Carlet J, Soufir L. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:134-142.
278. Svenson JE, Lindsay MB, O'Connor JE. Endotracheal intracuff pressures in the ED and prehospital setting: is there a problem? *Am J Emerg Med* 2007;25:53-56.
279. Hoffman RJ, Parwani V, Hahn IH. Experienced emergency medicine physicians cannot safely inflate or estimate endotracheal tube cuff pressure using standard techniques. *Am J Emerg Med* 2006;24:139-143.
280. Shore ET, Pylant RT, Russomanno J, Mahoney L, Fancella C. The Loss of Airway Protective Endotracheal Cuff Pressures over Time in Intubated MICU Patients. *Proc Am Thorac Soc* 2007;Suppl 1:A216-
281. Blanch PB. Laboratory evaluation of 4 brands of endotracheal tube cuff inflator. *Respir Care* 2004;49:166-173.
282. Sole ML, Su X, Talbert S, Penoyer DA, Kalita S, Jimenez E, Ludy JE, Bennett M. Evaluation of an intervention to maintain endotracheal tube cuff pressure within therapeutic range. *Am J Crit Care* 2011;20:109-117.
283. Tembo AC, Parker V. Factors that impact on sleep in intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2009;25:314-322.

284. Donchin Y, Seagull FJ. The hostile environment of the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:316-320.
285. Hoffman RJ, Dahlen JR, Lipovic D, Sturmman KM. Linear correlation of endotracheal tube cuff pressure and volume. *West J Emerg Med* 2009;10:137-139.
286. Sengupta P, Sessler DI, Maglinger P, Wells S, Vogt A, Durrani J, Wadhwa A. Endotracheal tube cuff pressure in three hospitals, and the volume required to produce an appropriate cuff pressure. *BMC Anesthesiol* 2004;4:8-
287. Lichtenthal P, Borg U. Endotracheal tube cuff pressure: The role of tracheal size and inflation volume. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:A2640-
288. Bernhard WN, Yost L, Joynes D, Cothalis S, Turndorf H. Intracuff pressures in endotracheal and tracheostomy tubes. Related cuff physical characteristics. *Chest* 1985;87:720-725.
289. Mehta S, Myat HM. The cross-sectional shape and circumference of the human trachea. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:356-358.
290. Chandler M, Crawley BE. Rationalization of the selection of tracheal tubes. *Br J Anaesth* 1986;58:111-116.
291. Souza Neto EP, Piriou V, Durand PG, George M, Evans R, Obadia JF, Lehot JJ. Influence of temperature on tracheal tube cuff pressure during cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:333-337.
292. Guyton D, Banner MJ, Kirby RR. High-volume, low-pressure cuffs. Are they always low pressure? *Chest* 1991;100:1076-1081.
293. Doyle A, Santhirapala R, Crowe M, Blunt M, Young P. The pressure exerted on the tracheal wall by two endotracheal tube cuffs: A prospective observational bench-top, clinical and radiological study. *BMC Anesthesiol* 2010;10:21-
294. Ulrich-Pur H, Hrska F, Krafft P, Friehs H, Wulkersdorfer B, Kostler WJ, Rabitsch W, Staudinger T, Schuster E, Frass M. Comparison of mucosal pressures induced by cuffs of different airway devices. *Anesthesiology* 2006;104:933-938.
295. Efrati S, Deutsch I, Gurman GM, Noff M, Conti G. Tracheal pressure and endotracheal tube obstruction can be detected by continuous cuff pressure monitoring: in vitro pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36:984-990.
296. Nordin U. The trachea and cuff-induced tracheal injury. An experimental study on causative factors and prevention. *Acta Otolaryngol Suppl* 1977;345:1-71.
297. Touzot-Jourde G, Stedman NL, Trim CM. The effects of two endotracheal tube cuff inflation pressures on liquid aspiration and tracheal wall damage in horses. *Vet Anaesth Analg* 2005;32:23-29.
298. Homi J, Notcutt W, Jones JJ, Sparke BR. A method for comparing endotracheal cuffs. A controlled study of tracheal trauma in dogs. *Br J Anaesth* 1978;50:435-444.

299. Loeser EA, Hodges M, Gliedman J, Stanley TH, Johansen RK, Yonetani D. Tracheal pathology following short-term intubation with low- and high-pressure endotracheal tube cuffs. *Anesth Analg* 1978;57:577-579.
300. Dobrin P, Canfield T. Cuffed endotracheal tubes: mucosal pressures and tracheal wall blood flow. *Am J Surg* 1977;133:562-568.
301. Brimacombe J, Keller C, Giampalmo M, Sparr HJ, Berry A. Direct measurement of mucosal pressures exerted by cuff and non-cuff portions of tracheal tubes with different cuff volumes and head and neck positions. *Br J Anaesth* 1999;82:708-711.
302. Knowlson GT, Bassett HF. The pressures exerted on the trachea by endotracheal inflatable cuffs. *Br J Anaesth* 1970;42:834-837.
303. Horisberger T, Gerber S, Bernet V, Weiss M. Measurement of tracheal wall pressure: a comparison of three different in vitro techniques. *Anaesthesia* 2008;63:418-422.
304. Bernhard WN, Yost LC, Turndorf H, Cottrell JE, Paegle RD. Physical characteristics of and rates of nitrous oxide diffusion into tracheal tube cuffs. *Anesthesiology* 1978;48:413-417.
305. Stanley TH, Kawamura R, Graves C. Effects of nitrous oxide on volume and pressure of endotracheal tube cuffs. *Anesthesiology* 1974;41:256-262.
306. Tu HN, Saidi N, Leiutaud T, Bensaid S, Menival V, Duvaldestin P. Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1999;89:187-190.
307. Mitchell V, Adams T, Calder I. Choice of cuff inflation medium during nitrous oxide anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:32-36.
308. Combes X, Schauvliege F, Peyrouset O, Motamed C, Kirov K, Dhonneur G, Duvaldestin P. Intracuff pressure and tracheal morbidity: influence of filling with saline during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2001;95:1120-1124.
309. Bunegin L, Albin MS, Smith RB. Canine tracheal blood flow after endotracheal tube cuff inflation during normotension and hypotension. *Anesth Analg* 1993;76:1083-1090.
310. Nicklaus PJ, Crysdale WS, Conley S, White AK, Sendi K, Forte V. Evaluation of neonatal subglottic stenosis: a 3-year prospective study. *Laryngoscope* 1990;100:1185-1190.
311. Shah MD, Nguyen LH, Campisi P, James A, Taylor GP, Forte V. Piloting a novel porcine model for endolaryngeal injury following prolonged intubation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1399-1406.
312. Gordin A, Chadha NK, Campisi P, Luginbuehl I, Taylor G, Forte V. An animal model for endotracheal tube-related laryngeal injury using hypoxic ventilation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:247-251.

313. Tanaka A, Isono S, Ishikawa T, Sato J, Nishino T. Laryngeal resistance before and after minor surgery: endotracheal tube versus Laryngeal Mask Airway. *Anesthesiology* 2003;99:252-258.
314. Cavanagh KA, Hill HF, Wojciechowski WV, Parker JC. Regional tracheal blood flow during conventional and high-frequency jet ventilation in suckling pigs. *Crit Care Med* 1996;24:280-286.
315. Joh S, Matsuura H, Kotani Y, Sugiyama K, Hirota Y, Kiyomitsu Y, Kubota Y. Change in tracheal blood flow during endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:300-304.
316. Puyo CA, Tricomi SM, Dahms TE. Early biochemical markers of inflammation in a swine model of endotracheal intubation. *Anesthesiology* 2008;109:88-94.
317. Mathias DB, Wedley JR. The effects of cuffed endotracheal tubes on the tracheal wall. *Br J Anaesth* 1974;46:849-852.
318. Yang KL. Tracheal stenosis after a brief intubation. *Anesth Analg* 1995;80:625-627.
319. Spittle N, McCluskey A. Lesson of the week: tracheal stenosis after intubation. *BMJ* 2000;321:1000-1002.
320. Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH. A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J* 2007;30:7-12.
321. De S. Post intubation tracheal stenosis. *Indian J Crit Care Med* 2008;12:194-197.
322. Brichet A, Ramon P, Marquette CH. Sténoses et complications trachéales postintubation. *Réanimation* 2002;11:49-58.
323. Deslee G, Brichet A, Lebuffe G, Copin MC, Ramon P, Marquette CH. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane. A potentially fatal complication of tracheal intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1169-1171.
324. Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 1999;13:888-893.
325. Baugnee PE, Marquette CH, Ramon P, Darras J, Wurtz A. [Endoscopic treatment of post-intubation tracheal stenosis. Apropos of 58 cases]. *Rev Mal Respir* 1995;12:585-592.
326. Mayse ML, Greenheck J, Friedman M, Kovitz KL. Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy. *Chest* 2004;126:634-637.
327. Lee KH, Ko GY, Song HY, Shim TS, Kim WS. Benign tracheobronchial stenoses: long-term clinical experience with balloon dilation. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:909-914.
328. Yasuo M, Tanabe T, Tsushima K, Nakamura M, Kanda S, Komatsu Y, Yamazaki S, Ito M, Furuya S, Yoshikawa S, Kubo K, Kawakami S, Yamazaki Y. Endobronchial argon

- plasma coagulation for the management of post-intubation tracheal stenosis. *Respirology* 2006;11:659-662.
329. Lampl L. Tracheobronchial injuries. Conservative treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:401-405.
  330. Marty-Ane CH, Picard E, Jonquet O, Mary H. Membranous tracheal rupture after endotracheal intubation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1367-1371.
  331. Massard G, Rouge C, Dabbagh A, Kessler R, Hentz JG, Roeslin N, Wihlm JM, Morand G. Tracheobronchial lacerations after intubation and tracheostomy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1483-1487.
  332. Kaloud H, Smolle-Juettner FM, Prause G, List WF. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree. *Chest* 1997;112:774-778.
  333. Molins L, Buitrago LJ, Vidal G. Tracheal lacerations after intubation. *Chest* 1998;114:1793-1794.
  334. Ross HM, Grant FJ, Wilson RS, Burt ME. Nonoperative management of tracheal laceration during endotracheal intubation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:240-242.
  335. Conti M, Pougéoise M, Wurtz A, Porte H, Fourrier F, Ramon P, Marquette CH. Management of postintubation tracheobronchial ruptures. *Chest* 2006;130:412-418.
  336. Jones JW, Reynolds M, Hewitt RL, Drapanas T. Tracheo-innominate artery erosion: Successful surgical management of a devastating complication. *Ann Surg* 1976;184:194-204.
  337. Grillo HC. Surgical treatment of postintubation tracheal injuries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:860-875.
  338. Sessa C, Costache V, Porcu P, Thony F, Blin D, Brichon PY, Magne JL. Tracheoinnominate artery fistula: combined endovascular and surgical management by emergency stent-graft placement followed by cryopreserved arterial allograft repair. *Ann Vasc Surg* 2006;20:731-735.
  339. Hameed AA, Mohamed H, Al Mansoori M. Acquired tracheoesophageal fistula due to high intracuff pressure. *Ann Thorac Med* 2008;3:23-25.
  340. Feist JH, Johnson TH, Wilson RJ. Acquired tracheomalacia: etiology and differential diagnosis. *Chest* 1975;68:340-345.
  341. Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 2005;127:984-1005.
  342. Makris D, Dimoulis A, Marquette CH, Zakyntinos E. A 73-year-old woman with tracheobronchiomalacia. *Intensive Care Med* 2010;36:1441-1442.
  343. Ferguson GT, Benoist J. Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of tracheobronchomalacia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:457-461.

344. Gerritse BM, Draaisma JM, Besselink-Lobanova A, Pelzer BJ, Marres HA, Scheffer GJ. Prehospital tracheal tube cuff pressure: an important risk factor for iatrogenic tracheal stenosis. *Resuscitation* 2009;80:962-
345. Liu J, Zhang X, Gong W, Li S, Wang F, Fu S, Zhang M, Hang Y. Correlations between controlled endotracheal tube cuff pressure and postprocedural complications: a multicenter study. *Anesth Analg* 2010;111:1133-1137.
346. Leigh JM, Maynard JP. Pressure on the tracheal mucosa from cuffed tubes. *Br Med J* 1979;1:1173-1174.
347. Crawley BE. Tracheal cuffs. *Anesthesia* 1975;30:4-11.
348. Honeybourne D, Costello JC, Barham C. Tracheal damage after endotracheal intubation: comparison of two types of endotracheal tubes. *Thorax* 1982;37:500-502.
349. Sanada Y, Kojima Y, Fonkalsrud EW. Injury of cilia induced by tracheal tube cuffs. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:648-652.
350. Lederman DS, Klein EF, Jr., Drury WD, Donnelly WH, Applefeld JJ, Chapman RL, Downs JB. A comparison of foam and air-filled endotracheal-tube cuffs. *Anesth Analg* 1974;53:521-526.
351. Gordin A, Chadha NK, Campisi P, Luginbuehl I, Taylor G, Forte V. Effect of a novel anatomically shaped endotracheal tube on intubation-related injury. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:54-59.
352. Weiss M, Shorten G, Stutz K, Bernet V. Tracheal sealing by auto-inflation in tracheal tube cuffs. *Paediatr Anaesth* 2007;17:243-248.
353. Chadha NK, Gordin A, Luginbuehl I, Patterson G, Campisi P, Taylor G, Forte V. Automated cuff pressure modulation: a novel device to reduce endotracheal tube injury. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:30-34.
354. Servin SO, Barreto G, Martins LC, Moreira MM, Meirelles L, Neto JA, Zen Junior JH, Tincani AJ. Atraumatic endotracheal tube for mechanical ventilation. *Rev Bras Anesthesiol* 2011;61:311-319.