

Effets de l'hyperoxie sur le pronostic après un arrêt cardiaque

Effects of Hyperoxia on Prognosis after Cardiac Arrest

J.-F. Llitjos · A. Cariou

Reçu le 11 octobre 2017 ; accepté le 18 décembre 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Un effet toxique de l'oxygène est aujourd'hui suspecté chez les patients pris en charge pour un arrêt cardiaque. Indispensable pendant la réanimation cardiopulmonaire (RCP), l'administration d'oxygène en quantité trop importante pourrait cependant majorer les lésions provoquées par le syndrome d'ischémie–reperfusion globale. Expérimentalement, l'exposition des animaux à une hyperoxie pendant et après la RCP augmente les phénomènes en rapport avec le stress oxydatif et semble responsable d'une aggravation du pronostic, au travers notamment des lésions cérébrales. Cependant, la transposition clinique de ces observations est incertaine : chez l'homme, les résultats de certaines études rétrospectives suggèrent un effet délétère de l'hyperoxie post-arrêt cardiaque, mais ces études sont entachées de nombreux biais méthodologiques, et leurs conclusions ont été en partie remises en question dans des études ultérieures. En attendant les résultats des investigations cliniques en cours, les recommandations internationales actuelles préconisent de titrer dès que possible l'oxygène administré pendant et après la RCP pour maintenir une saturation de l'oxygène entre 94 et 98 %.

Mots clés Arrêt cardiaque · Oxygène · Réanimation cardiopulmonaire · Stress oxydatif

Abstract Oxygen toxicity is currently suspected when used in patients resuscitated from a cardiac arrest. Although essential during cardio-pulmonary resuscitation, oxygen provided in larger amounts might increase tissue damages provoked by this global ischemia-reperfusion syndrome.

J.-F. Llitjos
Service de médecine intensive et réanimation,
hôpitaux universitaires Paris-Centre (site Cochin), AP-HP,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, F-75014 Paris, France

A. Cariou (✉)
Faculté de médecine, université Paris-Descartes,
centre d'expertise de la mort subite de l'adulte,
Inserm U970 (équipe 4), F-75014 Paris, France
e-mail : alain.cariou@aphp.fr

Experimentally, exposition of animals to hyperoxia during and after cardiopulmonary resuscitation increases oxidative stress and may worsen prognosis, mostly because it increases brain damages. However, it is unclear if these experimental observations are transposable to the clinical scene: in humans, results from several retrospective studies suggest a deleterious effect of hyperoxia in cardiac arrest, but most of these studies suffer from several methodological biases and their conclusion have been partly contradicted in subsequent studies. While waiting for the results coming from ongoing trials, recent international guidelines recommend titrating the oxygen treatment as soon as possible during resuscitation and after return of spontaneous circulation in order to maintain an arterial saturation between 94% and 98%.

Keywords Cardiac arrest · Oxygen · Cardiopulmonary resuscitation · Oxidative stress

Introduction

L'arrêt cardiorespiratoire (ACR) représente l'une des principales causes de décès en Europe, et ce phénomène est responsable d'un grand nombre d'admissions dans les services de réanimation [1]. Malgré des avancées récentes, telles que le contrôle ciblé de la température [2] ou la réalisation précoce d'une angioplastie coronaire [3], le pronostic des patients réanimés d'un ACR reste sombre, et l'évolution ultérieure est très dépendante des lésions cérébrales et du syndrome d'ischémie–reperfusion induit par cet événement [4]. Indispensable pendant la phase initiale de la prise en charge, l'administration d'oxygène joue un rôle central dans la réanimation de l'arrêt cardiaque. Dans le contexte de l'extrême urgence que constitue la réanimation cardiopulmonaire (RCP), et pour garantir une oxygénation tissulaire satisfaisante, cette oxygénothérapie est habituellement réalisée de façon libérale et non monitorée. Cette pratique peut aboutir à une hyperoxygénation temporaire, comme en témoignent les niveaux élevés de pression partielle artérielle

en oxygène (PaO_2) observés chez de nombreux patients lors de leur arrivée à l'hôpital. Un nombre croissant de données expérimentales et cliniques suggère l'existence d'effets secondaires de cette hyperoxygénation qui pourraient aggraver le pronostic de ces patients [5]. Ce rôle paradoxal de l'oxygène est attribué à la majoration de la production de radicaux libres oxygénés durant la période d'ischémie-reperfusion, phénomène qui aggraverait les défaillances d'organe via des lésions cellulaires et tissulaires. Cette hypothèse est étayée par des données expérimentales solides, mais la réalité de sa traduction clinique est sujette à caution. Ce domaine de recherche reste un sujet de débat en raison de nombreuses données cliniques conflictuelles, comportant des niveaux de preuve faibles. En attendant les résultats des essais cliniques en cours, les recommandations internationales actuelles préconisent une titration de l'oxygène administré pendant et après la RCP pour maintenir une saturation en oxygène entre 94 et 98 % [6]. Après une revue des effets physiopathologiques connus de l'oxygène ainsi que des données expérimentales et humaines disponibles, nous proposons de nouvelles pistes de réflexion qui pourraient participer à l'émergence de nouvelles études sur ce sujet.

Effets physiopathologiques de l'hyperoxie

L'hyperoxie augmente la quantité d'oxygène dissous dans le sang

L'hyperoxie survient dès lors que la pression partielle intralvéolaire en oxygène dépasse les conditions normales et habituelles de ventilation, pouvant ainsi mener à l'hyperoxémie, elle-même définie par une augmentation de la PaO_2 . La quantité d'oxygène contenue dans le sang peut être calculée à partir de trois paramètres que sont :

- la quantité d'hémoglobine ;
- la saturation en oxygène ;
- et la PaO_2 . Cette quantité d'oxygène contenu dans le sang est la somme de l'oxygène lié à l'hémoglobine et de l'oxygène dissous dans le sang, exprimée par la formule suivante :

$$\text{CaO}_2 = [\text{O}_2 \text{ lié à l'hémoglobine}] + [\text{O}_2 \text{ dissous dans le sang}]$$

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times [\text{Hb}] \times [\text{SaO}_2]) + (\text{Kh} \times [\text{PaO}_2])$$

CaO_2 : Contenu artériel en oxygène (ml d'oxygène par litre de sang) ; [1,34] : capacité de fixation de l'hémoglobine (ml d'oxygène par gramme d'hémoglobine) ; [Hb] : hémoglobine (gramme par dl de sang) ; [SaO₂] : saturation du sang en oxygène (%) ; [Kh] : coefficient de solubilité de l'oxygène ; [PaO₂] : pression partielle artérielle en oxygène.

Dans des conditions normales de pH et de température, l'augmentation de la fraction inspirée d'oxygène (FiO_2)

entraîne donc une augmentation de la quantité d'oxygène dissous dans le sang sans modifier la saturation en oxygène de l'hémoglobine, proche de 100 % (Fig. 1). Si la loi de Henry, qui énonce qu'à température constante et à l'équilibre, la quantité de gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide et établit ainsi une relation linéaire entre la PaO_2 et la solubilité de l'oxygène, la température est le principal paramètre influençant le coefficient de solubilité Kh. À partir de l'équation de Van't Hoff, il est possible de calculer que la valeur du Kh à 37° C est de 0,0031 et la valeur du Kh à 33° C est de 0,0084. Ainsi, une hypothermie induite à 33° C entraîne une augmentation de la quantité d'oxygène dissous dans le sang (Fig. 1) sans modifier la quantité d'oxygène fixé à l'hémoglobine.

De nombreux facteurs peuvent influencer la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, tels que la température, le pH (effet Borrr), la pression partielle artérielle sanguine en dioxyde de carbone (PaCO_2 -effet Haldane) et le 2,3-diphosphoglycérate, qui est un dérivé de la glycolyse abaissant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en se fixant sur la forme désoxygénée [7]. Une déviation vers la gauche de cette courbe de dissociation de l'hémoglobine, reflet d'une plus grande affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, est induite par l'hypothermie, l'hypocapnie et l'alcalose.

L'accumulation artérielle d'oxygène dans sa forme dissoute pourrait entraîner des effets secondaires délétères au travers de différents mécanismes qui sont intimement reliés entre eux : hyperproduction d'espèces dérivées de l'oxygène, toxicité pulmonaire, toxicité cardiaque et effets neurologiques (Fig. 2).

L'hyperoxie augmente la production de radicaux libres et exerce une toxicité directe

L'hyperoxémie engendre une hyperproduction de radicaux libres oxygénés qui sont des particules hautement instables et réactives avec les autres composants cellulaires, pouvant exercer une toxicité particulièrement importante. Celle-ci consiste principalement en une peroxydation lipidique, une oxydation protéique et des lésions de l'ADN. La peroxydation lipidique, lorsqu'elle affecte les membranes intra- ou extracellulaires, peut entraîner une inactivation enzymatique, une oxydation des protéines thiols, ainsi qu'une inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale [8]. L'oxydation des protéines leur confère une résistance à la protéolyse, la plupart du temps en favorisant la formation d'agrégats protéiques [9]. La toxicité des radicaux libres sur l'ADN est, quant à elle, essentiellement dominée par les modifications du cycle cellulaire favorisant l'apoptose et la carcinogénèse [10].

Il existe deux types de systèmes de défense antioxydants : les systèmes enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase

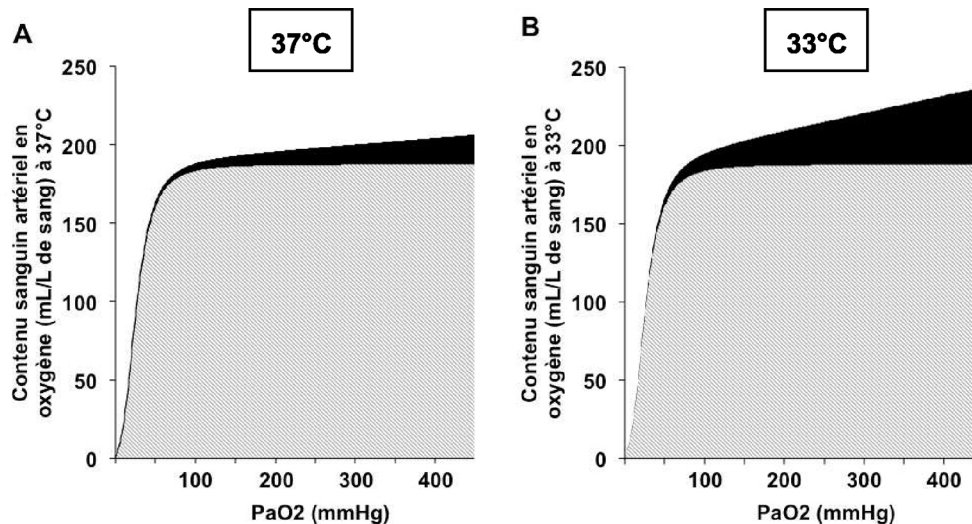


Fig. 1 L'hyperoxie augmente le contenu artériel sanguin en oxygène. (A) et (B) : L'aire grise sous la courbe représente la quantité d'oxygène lié à l'hémoglobine, et l'aire noire sous la courbe représente la quantité d'oxygène dissous dans le sang. Si une température à 33° C est associée à un décalage vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, l'hypothermie augmente la quantité d'oxygène dissous dans le sang. Par exemple, cette quantité est augmentée d'un facteur 2,7 lorsque la température varie de 37 à 33° C

et glutathion peroxydase) et les systèmes non enzymatiques qui viennent « piéger » les radicaux libres (vitamines A et E, glutathion, albumine, thiols, etc...) [11]. Dans la mesure où la quantité d'oxygène est un des principaux déterminants de la production de radicaux libres, l'hyperoxie apparaît comme une cause potentielle d'hyperproduction de ces radicaux libres, menant ainsi à un déséquilibre de la balance pro- et antioxydante.

L'hyperoxie est connue pour exercer une toxicité pulmonaire au travers d'une altération des échanges gazeux et d'une toxicité directe sur le poumon. Les effets sur les échanges gazeux sont essentiellement liés à une inhibition de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et à des atelectasies de dénitrogénéation (l'absorption de l'oxygène en totalité, lorsqu'il est en haute concentration alvéolaire, entraîne une diminution des gaz de soutien et un collapsus alvéolaire) qui viennent majorer le shunt droit-gauche intrapulmonaire. La toxicité pulmonaire directe, aussi appelée effet Lorrain-Smith, est secondaire à des lésions de la barrière alvéolocapillaire par les radicaux libres et entraîne une hémorragie intra-alvéolaire [12].

L'hyperoxie exerce un effet hémodynamique par diminution du débit cardiaque [13], augmentation des résistances vasculaires [14] et diminution de la perfusion capillaire [15] et systémique. Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, une étude récente a mis en évidence une association entre l'hyperoxie et une augmentation de la taille de l'infarctus à six mois et une majoration du risque arythmique [16].

L'hyperoxie exercerait aussi un rôle toxique sur le système nerveux central, ou effet Paul Bert, dont la forme la plus sévère consiste en la survenue de crises convulsives

tonico-cloniques. Cet effet est essentiellement observé dans les conditions de pression supra-atmosphériques, telles que les caissons hyperbares ou en plongée, et serait secondaire à la formation en grande quantité de radicaux libres [17].

Hyperoxie et arrêt cardiaque : données expérimentales

Les modèles expérimentaux habituellement utilisés ont comparé les effets de l'administration de niveaux physiologiques ou supraphysiologiques d'oxygène sur le devenir neurologique, histologique ou biochimique. Dans le contexte du syndrome post-arrêt cardiaque, ces études expérimentales mettent globalement en évidence l'apparition de lésions cérébrales secondaires à l'hyperoxie (Tableau 1). Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution, compte tenu de l'importante hétérogénéité des modèles, de la grande variabilité dans les protocoles utilisés ainsi que du faible effet global. En effet, de façon générale, les modèles animaux utilisés ne sont pas représentatifs des standards de soins et de prise en charge de l'arrêt cardiaque chez l'être humain. Par exemple, certains modèles emploient des animaux qui sont anesthésiés et ventilés avant l'induction de l'arrêt cardiaque. Dans ces modèles, l'hyperoxie est parfois induite préalablement à l'arrêt cardiaque, ce qui peut exercer un biais sur les analyses. De même, alors que l'hypothermie thérapeutique est actuellement une des étapes de prise en charge des arrêts cardiaques souvent utilisées, aucune étude animale n'est conduite en hypothermie, et les détails sur la température centrale des animaux sont très souvent

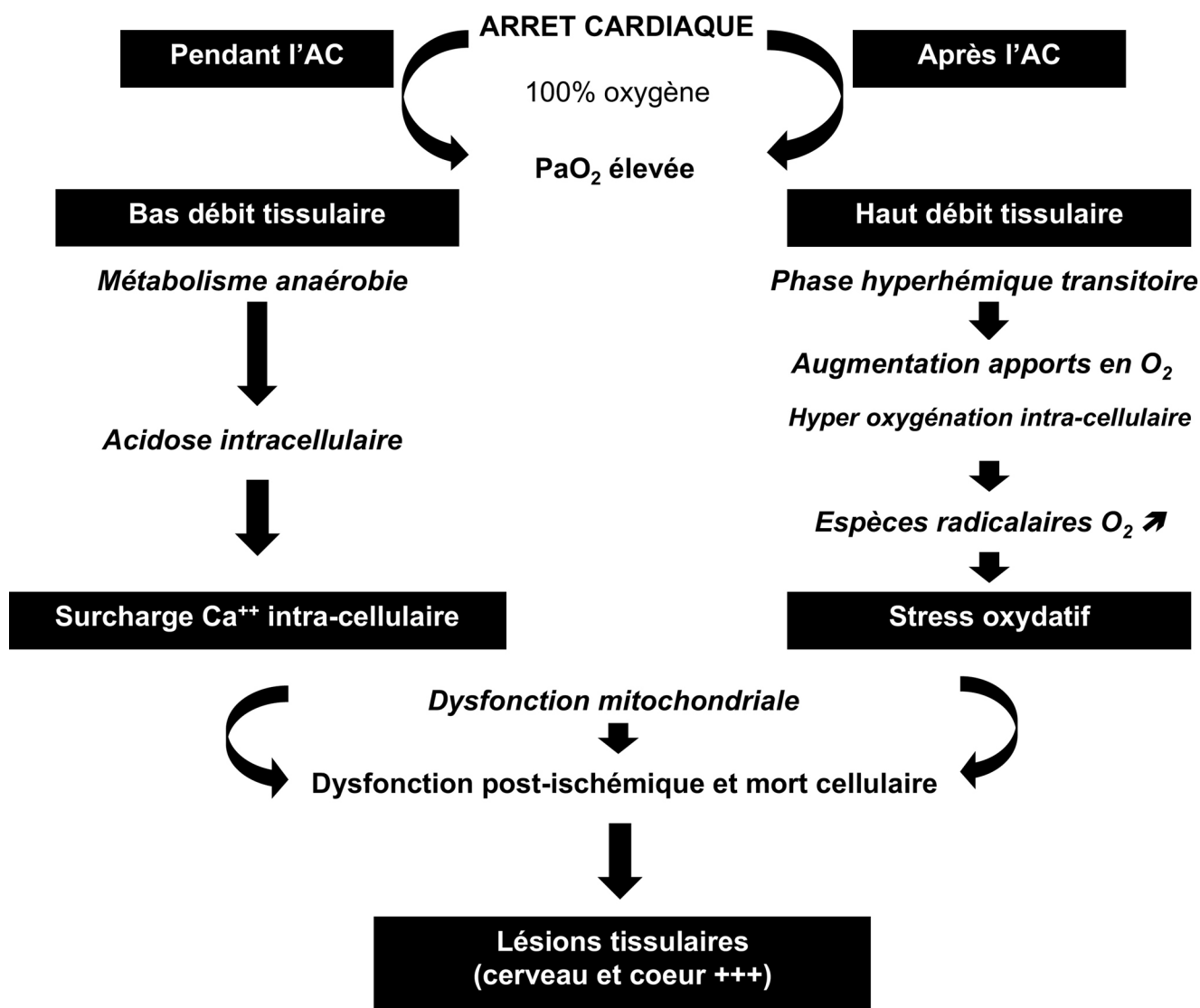


Fig. 2 Effets paradoxaux de l'oxygène après arrêt cardiaque

manquants. Enfin, l'évaluation neurologique des animaux est conduite dans une période allant de deux heures à cinq jours, ne permettant pas ainsi d'estimer le devenir neurologique au long cours, critère majeur d'évaluation dans la prise en charge des arrêts cardiaques.

Cependant, ces données expérimentales permettent de mieux comprendre les voies physiopathologiques qui pourraient être impliquées dans la toxicité de l'hyperoxygénation post-arrêt cardiaque. Dans cette situation, l'altération du fonctionnement des enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique cérébral semble jouer un rôle central dans la genèse des lésions cérébrales secondaires au phénomène d'ischémie-reperfusion. En utilisant un modèle canin, Vereczki et al. ont étudié les effets de la RCP en condition de normoxie ou d'hyperoxie sur la pyruvate déshydrogénase (qui catalyse la décarboxylation du pyruvate en NADH et en acétyl-CoA) ainsi que sur la mort neuronale. La ventilation

en oxygène pur ($FiO_2 = 1$) en post-arrêt cardiaque entraîne une dégradation du fonctionnement de cette enzyme ainsi qu'une mort importante des neurones de la région hippocampique [18]. Pour aller plus loin dans la compréhension, Richards et al. ont examiné l'hypothèse selon laquelle la mort neuronale hippocampique pourrait être secondaire à une diminution préférentielle du métabolisme anaérobie au sein de l'hippocampe, par comparaison avec le cortex. Ainsi, ils ont étudié l'activité de l'enzyme pyruvate déshydrogénase en condition d'hyperoxie sur un modèle canin, en utilisant des isotopes de carbone et la spectroscopie de masse. Chez les chiens réanimés avec de hauts niveaux d'oxygène délivré (10,0 % en comparaison de 21–30 %), l'activité de cette enzyme est diminuée [19,20]. Ces résultats suggèrent l'existence d'une augmentation du stress oxydant et une altération du fonctionnement de cette enzyme lorsque la RCP est réalisée en condition d'hyperoxie.

Tableau 1 Résumé des études expérimentales. ACR : arrêt cardiorespiratoire ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; KCl : chlorure de potassium ; RCP : réanimation cardiopulmonaire ; RACS : retour à une activité circulatoire spontanée ; O₂ : oxygène ; IV : intraveineux

| Auteur (année) | Animal (n =) | Mécanisme de l'ACR | Durée ACR (min) | FiO ₂ pendant RCP | Mesure principale | Suivi après RACS | O ₂ délivré après RACS | Résultat principal |
|------------------|--------------|---------------------|-----------------|------------------------------------|--|------------------|---|---|
| Zwemer (1994) | Chiens (27) | Électrique | 9 | 21 vs 100 % | Neurologique (score) | 24 h | 21 vs 100 % pendant 1 h puis 21 pendant 24 h | Moins bon devenir neurologique après hyperoxie |
| Marsala (1992) | Chiens (13) | KCl intracardia-que | 15 | 21 vs 100 % | Neurologique (histologique) | 1 h | 21 vs 100 % | Vulnérabilité neuronale majorée après hyperoxie |
| Zwemer (1995) | Chiens (17) | Électrique | 9 | 8,5 vs 12 % vs 21 % pendant 15 min | Mortalité et devenir neurologique (score) | 24 h | Air ambiant 15 min après RCP | Moins bon devenir neurologique et mortalité augmentée après hyperoxie |
| Liu (1998) | Chiens (20) | Électrique | 10 | 21 vs 100 % | Neurologique (score) et stress oxydant (peroxydation lipidique) | 24 h | 21–30 vs 100 % | Moins bon devenir neurologique et stress oxydant après hyperoxie |
| Lipinski (1998) | Rats (22) | Asphyxie | 5–8 | 21 vs 100 % | Neurologique (score) | 24 h, 48 h, 72 h | 21 vs 100 % pendant 1 h puis air ambiant | Pas de différence |
| Rosenthal (2003) | Chiens (9) | Électrique | 10 | O ₂ hyperbare vs 21 % | Neurologique (score) et histologique | 24 h | O ₂ hyperbare vs 21 % | O ₂ hyperbare améliore le devenir neurologique |
| Verecki (2006) | Chiens (12) | Électrique | 10 | 21 vs 100 % | Neurologique (score) et stress oxydant (pyruvate déshydrogénase) | 24 h | 100 % pour 1 h vs 21 % puis PaO ₂ [80–100] dans les deux groupes | Augmentation du stress oxydant et mort neuronale après hyperoxie |
| Balan (2006) | Chiens (17) | Électrique | 10 | 100 % | Neurologique (score) et histologique | 24 h | 100 % pour 1 h vs 21–30 % avec titration | Titration pendant réoxygénation améliore le devenir neurologique et diminue la mort neuronale |
| Richards (2006) | Chiens (16) | Électrique | 10 | 21 vs 100 % | Enzyme antioxydante (pyruvate déshydrogénase) | 2 h | 100 % pour 1 h vs 21–30 % avec titration | Hyperoxie altère le métabolisme oxydatif |
| Richards (2007) | Chiens (13) | Électrique | 10 | 21 v. 100 % | Stress oxydant (glutamate) | 2 h | 100 % pour 1 h vs 21–30 % avec titration | Hyperoxie altère le métabolisme oxydatif |
| Yeh (2009) | Rats (23) | KCl IV | 6 | 0 vs 21 vs 100 % | Neurologique (score) | 1 h | 0 vs 21 % vs 100 % pendant 2 min puis tous animaux à 100 % | RCP sans oxygène aggrave le devenir neurologique des ACR |
| Bruchen (2010) | Cochons (15) | Électrique | 8 | 100 % | Neurologique (score) et histologique | 5 j | 100 % pendant 10 vs 60 min | Hyperoxie prolongée aggrave le devenir neurologique |
| Angelos (2011) | Rats (?) | KCl IV | 6,5 | 21 % | Chaîne respiratoire mitochondriale cardiaque | 1 h | 40 vs 100 % pendant 60 min | Hyperoxie altère le métabolisme de la chaîne respiratoire mitochondriale |

Tableau 2 Résumé des études cliniques. CPC : cerebral performance categories ; RCP : réanimation cardiopulmonaire

| Auteur (année) | Période | Patients (n =) / Prévalence de l'hyperoxie (%) | Rythme choquable (%) | GDS analysé | Définition de l'hyperoxie | Mortalité hospitalière/hyperoxie (%) | Groupe de comparaison | Hypothermie thérapeutique | Critère principal | Mortalité hospitalière (OR, IC 95 %) | CPC 1 ou 2 (OR, IC 95 %) |
|----------------------|-----------|--|----------------------|--|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Kilgannon (2010) | 2001/2005 | 6326/18 % | ? | Première PaO ₂ | > 300 mmHg | 56/63 | Normoxie | 6 % < 34° C pendant 24 h | Mortalité hospitalière | 1,8 (1,5-2,2) | ? |
| Bellomo (2011) | 2000/2009 | 12108/10 % | ? | PaO ₂ la plus basse | > 300 mmHg | 58/59 | Normoxie | 33 % < 34° C pendant 24 h | Mortalité hospitalière | 1,2 (1,0-1,5) | ? |
| Kilgannon (2011) | 2001/2005 | 4459/NA | ? | PaO ₂ la plus élevée | Variable continue | 54/? | Normoxie | 6 % < 34° C pendant 24 h | Mortalité hospitalière | 1,69 (1,56-2,07) | ? |
| Janz (2012) | 2007/2012 | 170/environ 30 % | 61 | PaO ₂ la plus élevée | Variable continue | 55/? | Normoxie | 100 % < 33° C | Mortalité hospitalière | 1,4 (1-2) | 1,48 (1,03-2,13) |
| Ihle (2013) | 2007/2011 | 584/6 % | 100 | Moins bonne PaO ₂ | > 300 mmHg | 42/47 | Normoxie | ? | Mortalité hospitalière | 1,2 (0,52-2,82) | ? |
| Nelskyla (2013) | 2008/2010 | 119/41 % | 40 | PaO ₂ la plus élevée | > 300 mmHg | 63/59 | Non-hyperoxie | 30 % | Facteurs associés à l'hyperoxie | 0,76 (0,36-1,61) | ? |
| Spindel-boeck (2013) | 2003/2010 | 145/20 % | ? | < 60 min Après RCP | > 300 mmHg | ??/? | Non-hyperoxie | ? | Taux d'admission | ? | ? |
| Vaahersalo (2014) | 2010/2011 | 409/? | 60 | Moyenne des PaO ₂ sur 24 heures | Variable continue | 45/? | Non-hyperoxie | 71 % | CPC à 12 mois | ? | 1 (0,99-1,01) |
| Lee (2014) | 2008/2012 | 213/1,1 % | 25 | Moyenne des PaO ₂ sur 8 GDS | Quartiles de PaO ₂ | 29,6/? | PaO ₂ [116-134] | 100 % < 33° C | Mortalité hospitalière | 0,65 (0,22-1,85) | 4,22 (1,22-14,58) |
| Elmer (2015) | 2008/2010 | 184/36 % | 38 | Temps passé à chaque PaO ₂ | Variable continue | 54/?/? | Non-hyperoxie | 66 % < 33° C | Survie à la sortie de l'hôpital | 0,83 (0,69-0,99) | 0,8 (0,3-2,13) |
| Helmerhorst (2015) | 2007/2012 | 5258/2,7 % | ? | Plus bas P/F | > 300 mmHg | 53,9/? | Normoxie | 80 % < 34° C | Mortalité hospitalière | 1,13 (0,81-1,57) | ? |

Au total, les données précliniques sont caractérisées par une grande disparité dans les espèces animales étudiées ainsi que d'importantes différences méthodologiques. Les mécanismes mis en jeu restent à élucider, particulièrement les interactions qui existeraient entre l'hyperproduction de radicaux libres et les dommages neurologiques. Enfin, la pertinence clinique incertaine de ces données rend difficile l'extrapolation de ces résultats.

Effets de l'hyperoxie après un arrêt cardiaque chez l'homme

De grandes disparités méthodologiques

La réalité de l'existence d'un effet clinique délétère de l'hyperoxie s'est initialement fondée sur des données observationnelles qui rapportaient un meilleur devenir des patients au sein des centres n'utilisant pas l'hyperoxygénation pendant la RCP [21]. Cette hypothèse a ensuite été étudiée de façon prospective dans un essai qui a inclus 28 patients randomisés pour recevoir une FiO_2 de 30 % ou 100 % dans les suites immédiates d'un arrêt cardiaque extrahospitalier. En dosant la Neuron Specific Enolase (NSE) comme marqueur spécifique de lésion neuronale, les auteurs ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative de ce biomarqueur au sein du sous-groupe de patients non traités par hypothermie thérapeutique. Ces résultats suggèrent à la fois un potentiel effet délétère de l'hyperoxie, mais aussi un rôle bénéfique de l'hypothermie thérapeutique sur les dommages induits par l'hyperoxie [22]. Toutefois, cet essai n'a pas inclus suffisamment de malades pour permettre d'évaluer les effets de l'hyperoxie sur la survie ou le devenir neurologique. Par ailleurs, un autre essai randomisé et contrôlé a échoué à mettre en évidence la faisabilité de la titration de l'oxygène durant la période préhospitalière [23]. En attendant les résultats issus des essais cliniques en cours, la grande majorité des données disponibles est fournie par des études rétrospectives (Tableau 2). Cette littérature est majoritairement dominée par deux études dont les résultats sont en contradiction. Publiée en 2010, une première étude nord-américaine rapporte les résultats issus d'une cohorte rétrospective de patients extraite d'une base de données américaine rassemblant 120 centres (projet Impact) [24]. En analyse multivariée, l'exposition à l'hyperoxie ($PaO_2 \geq 300$ mmHg) en post-arrêt cardiaque y est associée à une augmentation de la mortalité des patients, et ce, avec un odds ratio de 1,8 (IC 95 % ; 1,5–2,2). En 2011, une autre équipe a rapporté les résultats issus d'une base de données rétrospective australienne et néo-zélandaise provenant de 125 centres [25]. L'exposition à l'hyperoxie y est associée à une augmentation de la mortalité avec un odds ratio de 1,2 (IC 95 % ; 1,1–1,6). Cependant, cette association perd sa signi-

ficativité statistique après ajustement sur la FiO_2 utilisée et d'autres covariables susceptibles d'aggraver le pronostic de ces patients.

Des différences majeures dans la définition ainsi que dans l'analyse de l'hyperoxie peuvent expliquer ces différences de résultats. En effet, il existe une grande variabilité dans la définition de l'hyperoxie. Pour pouvoir comparer leurs propres résultats aux travaux princeps, la plupart des auteurs ont défini l'hyperoxie comme une PaO_2 supérieure ou égale à 300 mmHg, valeur seuil utilisée par Kilgannon et al. [24]. Cette définition est fondée arbitrairement sur une étude expérimentale évaluant les effets d'une reperfusion hypoxémique sur les modifications histopathologiques observées sur le cerveau dans un modèle porcin [26]. Il n'existe aucune preuve ni évidence expérimentale ou clinique permettant de soutenir l'utilisation de cette valeur seuil chez l'homme. Par ailleurs, l'emploi d'une seule valeur de PaO_2 pourrait sous-estimer ou surestimer l'incidence de l'hyperoxie dans la population d'intérêt. De plus, la définition de sous-groupes fondés sur une valeur isolée de PaO_2 présuppose un effet seuil et élimine de facto l'hypothèse d'un effet dose-dépendant de l'oxygène.

Trois études ont tenté d'évaluer l'hypothèse d'un effet toxique dose-dépendant de l'oxygène chez l'homme en post-arrêt cardiaque. En analysant la PaO_2 comme une variable continue, Kilgannon et al. et Janz et al. ont trouvé en analyse multivariée que des hauts niveaux de PaO_2 étaient associés avec une mortalité plus importante (OR = 1,69 ; IC 95 % ; 1,56–2,07 et OR = 1,4 ; IC 95 % ; 1,02–2,01, respectivement) [27,28]. De façon intéressante, ces deux études retrouvaient une mortalité comparable dans leurs sous-groupes de patients exposés à l'hyperoxie, soit respectivement 54 et 55 %. Une troisième étude n'a pas montré d'association entre le niveau de PaO_2 et le niveau de récupération neurologique [29]. Ces études suggèrent une association entre la mortalité et la PaO_2 , avec une relation dose-dépendante. Toutefois, de nombreuses précisions méthodologiques sont manquantes, en particulier les caractéristiques de l'arrêt cardiaque telles que la cause de l'ACR, le devenir neurologique ou encore les paramètres ventilatoires, pouvant ainsi participer à une surestimation du risque rapporté.

Interactions entre hypothermie et hyperoxie

Il est clairement établi que la température exerce un effet majeur sur les paramètres de ventilation et d'oxygénation des patients. L'hypothermie entraîne une déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine et augmente la solubilité du dioxyde de carbone [30]. En dépit de l'importance de ces paramètres, les précisions sur la température corporelle des patients sont manquantes dans plusieurs études [31,32]. De plus, la proportion de patients traités par hypothermie (sans que le caractère thérapeutique

soit précisé) dans d'autres études varie de 6 à 80 %. Enfin, les détails méthodologiques concernant la correction des gaz du sang sur la température initiale sont manquants dans la grande majorité des études.

Deux études ont évalué la relation entre le niveau d'oxygénation et la mortalité en condition d'hypothermie thérapeutique. Une fois encore, la définition de l'hyperoxie varie grandement entre ces deux études et limite de facto les comparaisons : Janz et al. utilisent la plus haute PaO₂, alors que Lee et al. utilisent la PaO₂ moyenne des valeurs de huit gaz du sang entre le retour à une circulation spontanée et le réchauffement [33]. Ainsi, en utilisant la valeur seuil de 300 mmHg, 1,1 % des patients étaient classés dans le groupe hyperoxie de l'étude de Lee et al. alors que presque 30 % des patients l'étaient dans le groupe hyperoxie de l'étude de Janz et al. De façon générale, l'absence de prise en compte de la température des patients pourrait avoir un impact majeur sur les résultats obtenus dans chaque étude, compte tenu de la grande disparité dans les proportions de patients appartenant au groupe hyperoxie. Par exemple, la différence de mortalité liée à l'hyperoxie rapportée par Kilgannon et al. pourrait être surestimée compte tenu des 6 % de patients ayant une température centrale inférieure à 34 °C durant les 24 premières heures de prise en charge, en comparaison des 66 % de patients dans les mêmes conditions dans l'étude d'Elmer et al. [34].

Problématique du délai d'exposition

En assumant l'hypothèse d'un effet délétère de l'oxygène, une autre question centrale est de définir à quel moment l'exposition à l'hyperoxie est le plus toxique pour les patients. Les données expérimentales suggèrent qu'une exposition précoce à l'hyperoxie serait plus toxique qu'une exposition tardive [35]. Expérimentalement, les dommages liés au stress oxydant semblent survenir très rapidement après un arrêt cardiaque [36]. Toutefois, les résultats sont différents chez l'homme. En effet, une étude a évalué l'impact du niveau de PaO₂ pendant la RCP sur le devenir neurologique des patients. Dans cette étude, 28 % des patients présentaient une évolution neurologique favorable dans le groupe hyperoxie (défini par une PaO₂ > 300 mmHg pendant la RCP), contre 23 et 14 % des patients dans les groupes normoxie et hypoxie, respectivement [32]. Néanmoins, ces résultats sont à interpréter avec précaution, compte tenu des taux plus hauts d'admission hospitalière dans le groupe hyperoxie en comparaison de ceux des groupes normoxie et hypoxie (respectivement 83,3 ; 50,6 et 18,8 %) qui peuvent suggérer un meilleur pronostic initial des patients en hyperoxie.

Méta-analyses : un apport limité

Récemment, trois méta-analyses ont évalué la relation entre hyperoxie et le devenir après ACR [37–39]. L'hyperoxie y

est associée à une plus grande mortalité intrahospitalière. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés prudemment, étant donné l'importante hétérogénéité des populations qui les composent ainsi que les faibles effectifs regroupés. De plus, les auteurs ont recalculé a posteriori les odds ratios lorsqu'ils n'étaient pas fournis. Enfin, certaines études portant sur des populations en partie similaires ont été rassemblées, en particulier les études de Bellomo et al. [25] et de Ihle et al. [31], qui ont employé la même base de données (ANZICS).

Essais cliniques en cours

L'essai EXACT (NCT02499042) prévoyait de tester la faisabilité de la titration en oxygène dans un objectif de saturation en oxygène prédéterminé (90–94 %) par les paramédicaux pendant la phase préhospitalière de la prise en charge de victimes d'ACR. Les inclusions se sont achevées récemment, et les résultats de l'analyse sont en attente. L'essai REOX (NCT01881243) avait pour but de rechercher l'existence d'un lien entre l'importance et la durée de l'hyperoxie, d'une part, et le niveau de stress oxydant mesuré in vivo, d'autre part. Les résultats de cette étude devraient également être connus très prochainement.

Conclusion

Chez l'animal, l'hyperoxie en post-arrêt cardiaque immédiat est associée à une augmentation des produits d'oxydation qui peuvent avoir un effet toxique au niveau tissulaire, notamment cérébral. Cependant, le postulat selon lequel l'hyperoxie post-arrêt cardiaque posséderait des effets cliniques délétères repose sur un niveau de preuve très faible, de nombreux biais altérant la qualité méthodologique des études disponibles. En attendant les résultats des essais prospectifs en cours, les recommandations internationales actuelles préconisent de titrer dès que possible l'oxygène administré pendant et après la RCP pour maintenir une saturation de l'oxygène entre 94 et 98 %.

Liens d'intérêts : Alain Cariou déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences de la part des sociétés Bard, MSD et Astra-Zeneca. Jean-François Llitjos n'a pas déclaré de liens d'intérêt.

Références

1. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, Beganton F, Empana JP, Chazelle E, Cariou A, Jouven X; SDEC Co-Investigators, (2014) Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from

- the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med* 40: 846–854
2. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators, (2013) Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369: 2197–2206
 3. Vyas A, Chan PS, Cram P, Nallamothu BK, McNally B, Girotra S, (2015) Early coronary angiography and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv* 8: e002321
 4. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche JD, Carli P, Mira JP, Nolan J, Cariou A, (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39: 1972–1980
 5. Sjöberg F, Singer M, (2013) The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med* 274: 505–528
 6. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C; European Resuscitation Council; European Society of Intensive Care Medicine, (2015) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines for post-resuscitation Care 2015: section 5 of the European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. *Intensive Care Med* 41: 2039–2056
 7. Severinghaus JW, (1979) Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 46: 599–602
 8. Niki E, (2009) Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med* 47: 469–484
 9. Berlett BS, Stadtman ER, (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 272: 20313–20316
 10. Nathan C, Cunningham-Bussell A, (2013) Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 13: 349–361
 11. Finkel T, (2011) Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol* 194: 7–15
 12. Tuder RM, Hunt JM, Schmidt EP, (2011) Hyperoxia and apoptosis. Too much of a good thing? *Am J Respir Crit Care Med* 183: 964–965
 13. Whalen RE, Saltzman HA, Holloway DH, Mcintosh HD, Sieker HO, Brown IW Jr, (1965) Cardiovascular and blood gas responses to hyperbaric oxygenation. *Am J Cardiol* 15: 638–646
 14. Reinhart K, Bloos F, König F, Bredle D, Hannemann L, (1991) Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest* 99: 690–694
 15. Orbeago Cortés D, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, Vincent JL, De Backer D, (2015) Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res* 98: 23–28
 16. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM; AVOID Investigators, (2015) Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 131: 2143–2150
 17. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Rademacher P, Asfar P, (2015) Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care* 5: 42
 18. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G, (2006) Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 821–835
 19. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC, (2007) Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 38: 1578–1584
 20. Richards EM, Rosenthal RE, Kristian T, Fiskum G, (2006) Post-ischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free Radic Biol Med* 40: 1960–1970
 21. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA, (2003) In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 56: 247–263
 22. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää A, Roine RO, Rosenberg P, (2006) Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation* 69: 199–206
 23. Young P, Bailey M, Bellomo R, Bernard S, Dicker B, Freebairn R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Smith T, Swain A, Weatherall M, Beasley R, (2014) HyperOxic Therapy or NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation* 85: 1686–1691
 24. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators, (2010) Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303: 2165–2171
 25. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, Reade MC, Egi M, Cooper DJ; Study of Oxygen in Critical Care (SOCC) Group, (2011) Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 15: R90
 26. Douzinas EE, Patsouris E, Kypriades EM, Makris DJ, Andriankis I, Korkolopoulou P, Boursinos V, Papalois A, Sotiropoulou C, Davaris P, Roussos C, (2001) Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult. *Intensive Care Med* 27: 905–910
 27. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, Trzeciak S; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators, (2011) Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 123: 2717–2722
 28. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW, (2012) Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 40: 3135–3139
 29. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurola J, Tiainen M, Raj R, Pettilä V, Varpula T, Skrifvars MB; FINNRESUSCI Study Group, (2014) Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 42: 1463–1470
 30. Aslami H, Binnekade JM, Horn J, Huissoon S, Juffermans NP, (2010) The effect of induced hypothermia on respiratory parameters in mechanically ventilated patients. *Resuscitation* 81: 1723–1725
 31. Ihle JF, Bernard S, Bailey MJ, Pilcher DV, Smith K, Scheinkestel CD, (2013) Hyperoxia in the intensive care unit and outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Resusc* 15: 186–190
 32. Spindelboeck W, Schindler O, Moser A, Hausler F, Wallner S, Strasser C, Haas J, Gemes G, Prause G, (2013) Increasing arterial oxygen partial pressure during cardiopulmonary resuscitation is associated with improved rates of hospital admission. *Resuscitation* 84: 770–775
 33. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Lee SJ, Jung YH, Lee WK, Heo T, Min YI, (2014) Association between mean arterial blood gas

- tension and outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Am J Emerg Med* 32: 55–60
34. Elmer J, Wang B, Melhem S, Pullalarevu R, Vaghasia N, Buddineni J, Rosario BL, Doshi AA, Callaway CW, Dezfulian C; University of Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS), (2015) Exposure to high concentrations of inspired oxygen does not worsen lung injury after cardiac arrest. *Crit Care* 19: 105
 35. Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, Haywood Y, Fiskum G, (2003) Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke* 34: 1311–1316
 36. Idris AH, Roberts LJ 2nd, Caruso L, Showstark M, Layon AJ, Becker LB, Vanden Hoek T, Gabrielli A, (2005) Oxidant injury occurs rapidly after cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, and reperfusion. *Crit Care Med* 33: 2043–2048
 37. Wang CH, Chang WT, Huang CH, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, Chen NC, Chen WJ, (2014) The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 85: 1142–1148
 38. Helmerhorst HJF, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, Abu-Hanna A, de Keizer NF, de Jonge E, (2015) Associations of arterial carbon dioxide and arterial oxygen concentrations with hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 19: 348
 39. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, Donati A, (2014) Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18: 711