

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1873

Conséquences cliniques de l'oxygénation supraphysiologique à la phase initiale du traitement du choc cardiogène

Etudiant

Thaddeus Saucy

Tuteur

Prof. Lucas Liaudet

Service de Médecine Intensive adulte, CHUV

Expert

Prof. John-David Aubert

Service de Pneumologie, CHUV

Lausanne, décembre 2014

De vifs remerciements sont adressés au Professeur Lucas Liaudet pour ses conseils, sa disponibilité, ses nombreuses relectures et modifications, ainsi que pour son soutien durant la réalisation de ce travail. J'adresse aussi mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidé par leurs conseils, relectures ou simplement soutien.

1. Tables des matières

1. Tables des matières	3
2. Résumé	4
3. Abréviations	5
4. Introduction	6
4.1. Le choc cardiogène.....	6
4.2. Oxygénothérapie, concepts d'hypoxie et d'hyperoxie.....	7
5. But du travail.....	9
6. Matériel et méthode.....	9
6.1. Type d'étude, population et données récoltées	9
6.2. Critères de jugement ("endpoints") primaire et secondaires.....	10
6.3. Analyses statistiques.....	11
7. Résultats	11
7.1. Données démographiques, physiologiques et étiologique.....	11
7.2. Critères de jugement primaires.....	13
7.3. Critères de jugement secondaires.....	14
8. Discussion	21
9. Conclusion.....	25
10. Bibliographie	26
11. Listes des Tableaux et Figures	29

2. Résumé

Etat des connaissances et question posée. L'administration d'oxygène inhalé est un traitement très fréquent dans les services de soins intensifs, dans le but de traiter une hypoxémie, dont les conséquences sur les fonctions d'organes peuvent être très dommageables. Toutefois, il est de nombreuses situations où l'oxygénothérapie est administrée en l'absence d'une telle hypoxémie, entraînant une augmentation de la pression partielle en oxygène (PaO_2) bien au-delà des valeurs physiologiques (PaO_2 supraphysiologique, concept d'hyperoxie). Les conséquences, au niveau systémique, d'une telle hyperoxie, restent peu étudiées et globalement méconnues, mais des données récentes suggèrent qu'elle peut avoir des effets négatifs, notamment sur le système cardio-vasculaire. Le but de notre étude a par conséquent été d'évaluer les conséquences cliniques d'une PaO_2 supraphysiologique chez des patients présentant une dysfonction circulatoire majeure sous la forme d'un choc cardiogène.

Méthode. Cette étude, de nature rétrospective, a porté sur tous les malades admis dans le service de médecine intensive du CHUV pour un choc cardiogène sur une période de 2 ans. Nous avons déterminé l'influence possible de la PaO_2 mesurée à l'admission (a) sur des variables pronostiques, qui ont constitué nos critères de jugement primaires (mortalité, durée d'hospitalisation-DH- jusqu'au décès, et DH totale pour les survivants), et (b) sur de multiples variables hémodynamiques, biologiques et thérapeutiques, qui constituaient nos critères de jugement secondaires. L'évaluation statistique des résultats s'est faite par analyse univariée de l'association de la PaO_2 sur la mortalité (régression logistique, test de Khi carré) ou, sur les variables continues, par le calcul du coefficient de corrélation de Pearson.

Résultats. Un total de 113 malades a été inclus dans notre étude. Par rapport aux critères de jugement primaires, nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre PaO_2 initiale et mortalité. En revanche, nous avons établi une corrélation significative entre cette PaO_2 et la DH avant décès pour les patients décédés et la DH totale pour les survivants. Concernant les critères de jugement secondaires, nous avons pu mettre en évidence une association significative entre la PaO_2 et la survenue d'un dommage hépatique, évalué par le dosage des transaminases plasmatiques. Nous n'avons par contre pas objectivé d'influence de la PaO_2 sur la fonction rénale (créatinine plasmatique), le dommage myocardique (troponine plasmatique) et l'état inflammatoire systémique (protéine C-réactive et taux de leucocytes sanguins). Nous n'avons pas non plus objectivé d'association entre PaO_2 initiale et évolution hémodynamique, ainsi qu'avec les doses de médicaments inotropes et vasopresseurs. Toutefois, nous avons noté une forte tendance pour une corrélation entre la PaO_2 et les bilans hydriques au cours des 4 premiers jours, suggérant une réanimation volémique plus importante chez les patients à PaO_2 plus élevée. Aucune tendance pour un effet bénéfique de hautes PaO_2 n'a été observée.

Conclusions. Malgré les limites de notre étude (petit collectif, étude rétrospective, analyses principalement univariées), nous avons objectivé que, chez les patients en choc cardiogène, une PaO_2 plus élevée à l'admission aux soins intensifs est corrélée à une plus courte durée d'hospitalisation avant décès, et, chez les survivants, à une plus longue durée d'hospitalisation totale. De plus, il existe une corrélation entre le niveau de PaO_2 et signes de dommage hépatique, ainsi qu'une tendance à une plus forte réanimation volémique en présence d'une hyperoxie. En revanche, il n'y a aucun élément suggérant un quelconque bénéfice d'une PaO_2 supraphysiologique. Ainsi, l'hyperoxie au cours du choc cardiogène apparaît davantage néfaste que favorable et devrait être évitée à la phase initiale du traitement. Une étude prospective évaluant cette problématique devrait être conduite pour apporter des conclusions plus étayées.

3. Abréviations

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CK	Créatine kinase
CK-MB	Créatine kinase, fraction MB (cardiaque)
CO₂	Dioxyde de carbone
CRP	Protéine C réactive
ERO	Espèces réactives d'oxygène
FC	Fréquence cardiaque
FiO₂	Fraction inspirée d'oxygène
IC	Index cardiaque
LDH	Lactate déshydrogénase
NO	Monoxyde d'azote
PaCO₂	Pression partielle en dioxyde de carbone du sang artériel
PaO₂	Pression partielle en oxygène du sang artériel
PAM	Pression artérielle moyenne
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
pH	Potentiel d'hydrogène (= - log [H ⁺])
PVC	Pression Veineuse Centrale
SaO₂	Saturation de l'hémoglobine en oxygène dans le sang artériel
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SMIA	Service de Médecine Intensive

4. Introduction

4.1. Le choc cardiogène

Le choc cardiogène est un syndrome clinique défini par la co-existence d'une hypotension artérielle persistante et d'une hypoperfusion tissulaire, secondaires à une dysfonction cardiaque primaire en présence d'un volume intravasculaire et d'une pression de remplissage du ventricule gauche adéquats (1). Le choc cardiogène met en jeu le pronostic vital, et doit par conséquent être traité en urgence dans un service de médecine intensive. L'élément primordial du choc cardiogène est la réduction du débit cardiaque à des valeurs ne suffisant plus à assurer la perfusion et l'oxygénation des organes. La défaillance cardiaque est fréquemment associée à une élévation de la pression de remplissage du ventricule gauche, responsable de l'apparition d'un œdème pulmonaire (2).

L'étiologie la plus fréquente du choc cardiogène est la perte de masse contractile consécutive à un infarctus myocardique. Parmi les autres étiologies, on trouve les valvulopathies, les myocardites, la dysfonction cardiaque après chirurgie cardiaque en circulation extracorporelle, les cardiopathies rythmiques, les cardiopathies dites de stress, et de nombreuses autres causes, telles que présentées dans le tableau 1 (3).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde • Myocardite • Post-chirurgie cardiaque en circulation extra-corporelle • Arythmies réfractaires • Cardiopathie du péripartum • Insuffisance du greffon cardiaque • Cardiomyopathie de stress (takotsubo) • Intoxications médicamenteuses • Valvulopathies aiguës (insuffisance mitrale ou aortique aiguë) • Obstruction de la chambre de chasse: embolie pulmonaire (ventricule droit); cardiomyopathie obstructive décompensée (ventricule gauche) |
|---|

Tableau 1. Principales étiologies du choc cardiogène

La physiopathologie du choc cardiogène est bien comprise pour son étiologie principale, l'infarctus du myocarde. Elle est basée sur un cercle vicieux où "l'ischémie entraîne l'ischémie". La perte de masse contractile entraîne une réduction du volume d'éjection et du débit cardiaque, responsable d'une hypoperfusion généralisée, notamment coronarienne, aggravant l'ischémie du myocarde. La réponse physiologique à l'hypotension est une activation du système rénine-angiotensine et du système sympathique qui, par l'augmentation des résistances vasculaires périphériques (élévation de la postcharge du ventricule gauche) et de la fréquence cardiaque augmentent la demande énergétique du myocarde, aggravant davantage les conséquences de l'ischémie (2, 4).

En présence d'un œdème pulmonaire surajouté, l'hypoxémie qu'il entraîne est un autre facteur aggravant les conséquences de l'ischémie cardiaque. Finalement, la réduction systémique du débit cardiaque et l'hypoperfusion tissulaire entraînent l'activation de multiples voies de signalisation inflammatoire, responsables de la libération de médiateurs de l'inflammation comme les cytokines, le monoxyde d'azote (NO) ou les dérivés de l'acide arachidonique, dont les effets pléiotropes participent à l'aggravation du choc cardiogène initial (1, 2, 4)

La mortalité du choc cardiogène est extrêmement élevée, avoisinant les 50% (5). La prise en charge, urgente, se fait principalement en milieu de soins intensifs, et inclut un traitement étiologique (par exemple, reperfusion immédiate en cas d'obstruction coronarienne) et pharmacologique (drogues vasoactives et inotropes). Dans les cas les plus sévères une assistance mécanique du cœur défaillant peut être nécessaire (contre-pulsion intra-aortique, oxygénation extra-corporelle, assistance ventriculaire (3, 6)).

4.2. Oxygénothérapie, concepts d'hypoxie et d'hyperoxie

L'oxygénothérapie par inhalation d'oxygène (O_2) est un traitement largement utilisé, spécialement dans les services d'urgence et de soins intensifs. Il est souvent administré de façon empirique, les soignants véhiculant l'idée que l'oxygène ne peut qu'apporter des bénéfices, ou, au minimum, est dénué d'effets secondaires significatifs (7). Il est habituel de monitorer l'état d'oxygénation des patients par la technique de pulse-oxymétrie digitale, qui mesure le taux de saturation artérielle de l'hémoglobine (SaO_2) (8). La mesure de la pression partielle en oxygène (PaO_2) requiert une ponction artérielle et une analyse dans un gazomètre.

La PaO_2 normale est de l'ordre de 85 ± 5 mm Hg (valeur théorique $PaO_{2th} = [(Pb \times 0.183) - (\text{âge} \times 0.25)] - 31 (\pm 11)$ mm Hg), alors que la SaO_2 normale est de 95-98%. On définit l'hypoxémie légère pour une $PaO_2 \geq 60 < 80$ mm Hg, alors que l'hypoxémie sévère est définie par une $PaO_2 < 60$ mm Hg. Une $SaO_2 < 90\%$ définit également l'hypoxémie. Quant à l'hyperoxie, elle est définie par la présence d'un contenu en oxygène des tissus plus élevée que celle existant naturellement au niveau de la mer (oxygénation supraphysiologique). Elle correspond à une "hyperoxémie" définie par une $PaO_2 > 120$ mm Hg (9-11). Dans ce travail, le terme d'hyperoxie sera utilisé au sens large pour recouvrir les concepts d'hyperoxie (augmentation de l'oxygène tissulaire) et d'hyperoxémie (augmentation de la PaO_2). En termes de SaO_2 , en revanche, il n'est pas possible de déterminer un seuil pour l'hyperoxie, en raison de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine: en effet, la SaO_2 est déjà proche de 100% à des valeurs de $PaO_2 > 90$ mm Hg (**Figure 1**).

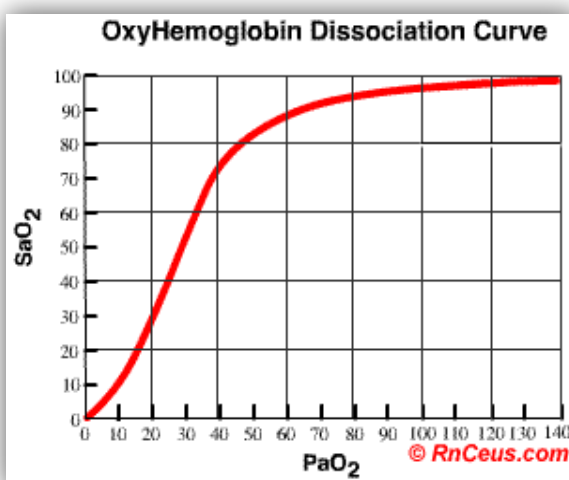


Figure 1. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

Les conséquences de l'hypoxie sont bien connues (réduction du métabolisme énergétique entraînant la cessation des fonctions cellulaires, évoluant vers la défaillance des fonctions d'organes), et c'est dans le but de prévenir ces anomalies que les cliniciens administrent de l'oxygène à la plupart des patients en milieu de soins intensifs, où les problèmes d'oxygénation tissulaire sont fréquemment au premier plan (12). Toutefois, il est très instructif de constater que s'il est pris grand soin de limiter l'hypoxémie, il n'y a généralement pas de limite supérieure fixée au traitement par l'oxygène, ouvrant la porte au développement d'une hyperoxie chez de nombreux patients traités par de trop hautes concentrations d'oxygène (10, 11).

Conséquences de l'hyperoxie

L'hyperoxie peut avoir de nombreuses conséquences défavorables, en relation avec les propriétés chimiques de l'oxygène. En effet, si la réduction par 2 électrons de l'oxygène moléculaire a lieu au cours de la respiration cellulaire mitochondriale, la réduction partielle de l'oxygène (par un seul électron) entraîne la formation d'une famille de molécules appelées "espèces réactives d'oxygène" (ERO). Les EROs sont responsables de ce qui est communément appelé le stress oxydatif (13, 14). Ils correspondent à des radicaux libres, c'est à dire des atomes ou des molécules portant un électron libre à leur surface et étant de ce fait extrêmement réactifs avec leur environnement (15). Ils sont produits naturellement au niveau des mitochondries au cours des processus physiologiques de respiration, mais ne s'accumulent pas en raison de leur dégradation rapide par de nombreux systèmes de défenses antioxydantes. En revanche, la formation de ces radicaux augmente sensiblement lors d'hyperoxie, ou lors de l'activation de certaines enzymes au cours de processus inflammatoires (13, 15). La toxicité des EROs peut entraîner des dysfonctions cellulaires diverses et, en cas de production très excessive, les EROs peuvent entraîner la mort cellulaire par apoptose ou nécrose (13-16).

Les effets toxiques de l'hyperoxie sont bien connus au niveau pulmonaire. Les animaux de laboratoire, comme les humains, exposés à de hautes concentrations d'O₂ pendant des périodes prolongées développent des lésions alvéolaires diffuses, caractérisées par des phénomènes de mort cellulaire, d'inflammation, d'œdème pulmonaire et de fibrose (17). La toxicité pulmonaire de l'oxygène peut aggraver l'évolution de patients en ventilation artificielle aux soins intensifs, notamment ceux traités pour un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), comme l'avait déjà rapporté Nash en 1967 (18). Globalement, les manifestations de la toxicité pulmonaire de l'oxygène sont répertoriées sous le terme d'"effet Lorrain-Smith", du nom du physiologiste anglais ayant décrit en premier ces phénomènes il y a plus d'un siècle (19). Outre les poumons, le système nerveux est aussi particulièrement sensible à l'hyperoxie, qui entraîne notamment un risque d'épilepsie. On parle ici de l'effet "Paul Bert" (20).

La toxicité systémique de l'oxygène -notamment cardiovasculaire- est, par contre, moins bien connue. Elle est liée avant tout aux effets délétères des EROs sur les tissus, ainsi qu'à la vasoconstriction systémique qui est induite par l'hyperoxie (21). Cette dernière est liée, en grande partie, à la consommation par les EROs, dans la paroi vasculaire, du monoxyde d'azote (NO), entraînant la perte de son puissant effet vasodilatateur (22). Cet effet est probablement responsable de l'augmentation de la pression artérielle et de la baisse du débit cardiaque observé chez des sujets sains exposés à une hyperoxie (23). Dans ces conditions, l'augmentation des résistances vasculaires systémiques produit une augmentation de la postcharge du ventricule gauche, induisant une réduction de la performance contractile. De manière intéressante, de tels effets durent plus d'une heure après le retour à une oxygénation physiologique, suggérant que des phénomènes de toxicité liées à de hautes PaO₂ peuvent perdurer bien au delà de la période d'exposition à l'hyperoxie (23).

Il est également important de relever que l'hyperoxie peut aussi entraîner une vasoconstriction coronarienne, pouvant entraver la fonction cardiaque en réduisant la perfusion du myocarde (22, 24). Ces données impliquent que l'hyperoxie peut-être mal tolérée chez le patient insuffisant cardiaque ou présentant une insuffisance coronarienne. De fait, il a été démontré une réduction significative de la fraction d'éjection chez l'insuffisant cardiaque exposée à des FiO_2 élevées (25, 26). De plus, il a été rapporté que l'oxygénothérapie était associée à une augmentation de la mortalité au cours de l'infarctus aigu du myocarde (27, 28). En dépit de ces données, l'administration d'oxygène reste une démarche systématique dans les services d'urgence, et est encore inscrite dans la plupart des guidelines de prise en charge (29).

Des travaux supplémentaires ont aussi récemment rapporté des répercussions négatives de l'hyperoxie dans d'autres circonstances cliniques. En particulier, il a été identifié une relation hautement significative entre l'existence d'une hyperoxie à l'admission à l'hôpital et le pronostic après réanimation d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) extra-hospitalier (30). Cette relation paraît même dose-dépendante, avec une association linéaire entre valeurs de PaO_2 et mortalité après ACR (31).

Au final, il est apparu au cours des deux dernières décennies que l'hyperoxie, au-delà de sa toxicité pulmonaire connue, pouvait s'avérer néfaste sur d'autres organes et affecter négativement de nombreuses situations cliniques. A cet égard, un travail particulièrement instructif a été publié en 2008 par des intensivistes néerlandais, portant, de manière rétrospective, sur 36'307 patients admis dans 50 unités de soins intensifs aux Pays-Bas. Cette étude a pu montrer qu'il existait une corrélation directe entre valeurs moyennes de PaO_2 au cours des 24 premières heures de soins intensifs et mortalité, toutes causes confondues (32).

En dépit de l'évidence croissante de la toxicité de l'hyperoxie chez le patient critique, de nombreuses questions restent actuellement sans réponse. Y a-t-il une valeur seuil de PaO_2 au-delà de laquelle la toxicité augmente? Quelle est la relation entre la durée de l'hyperoxie et les complications? Devrait-on monitorer plus précisément la PaO_2 et fixer des limites resserrées de valeurs admissibles? Y a-t-il une place pour le concept d'hypoxémie permissive (10)? Y a-t-il des sujets et des pathologies particulièrement vulnérables? En particulier, quels sont les risques potentiels d'une oxygénation supraphysiologique chez des malades présentant une défaillance circulatoire aiguë? L'importance du problème requiert des réponses rapides à ces questions, et implique, *de facto*, la réalisation de nouvelles études. C'est devant ces considérations que le présent travail a été effectué.

5. But du travail

Evaluer les conséquences d'une oxygénation supraphysiologique à l'admission aux soins intensifs chez des malades présentant un choc cardiogène, en testant l'hypothèse d'un effet délétère sur l'évolution clinique de ces patients.

6. Matériel et méthode

6.1. Type d'étude, population et données récoltées

Cette étude est une analyse rétrospective portant sur l'ensemble des patients admis dans le service de médecine intensive (SMIA) du CHUV pour un diagnostic de choc cardiogène entre

2008 et 2009. Le CHUV est un hôpital universitaire tertiaire dont le service de médecine intensive adulte accueille des patients médicaux et chirurgicaux et possède 35 lits. Des critères d'exclusion ont été appliqués, incluant (a) l'absence de prélèvement de sang artériel pour analyse gazométrique dans les premières 24 heures, (b) la survenue du choc cardiogène au cours d'une hospitalisation au SMIA et non comme cause d'admission au SMIA, (c) la présence d'une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg) à l'admission. Toutes les données ont été collectées manuellement grâce au programme Metavision (iMDsoft®), qui est utilisé dans les soins intensifs du CHUV, et aux lettres de sortie du SMIA, avec l'aval de la commission d'éthique de l'hôpital.

Les *données démographiques*, le *score de gravité SAPSII*, et les données concernant la *mortalité*, la *durée de séjour* hospitalier et la *durée de séjour avant décès* ont été répertoriées. Les variables suivantes ont été extraites de Metavision à l'admission dans le SMIA puis une fois/24 heures pour des périodes allant de 2 à 7 jours.

- Variables gazométriques: PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 , pH, bicarbonates
- Variables hémodynamiques: Pression artérielle moyenne (PAM), pression veineuse centrale (PVC), et (chez les patients porteurs d'un monitoring invasif par cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz), pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm), pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), index cardiaque (IC, équivalent au débit cardiaque rapporté à la surface corporelle du malade
- Variables biologiques sanguines: transaminases (incluant l'alanine aminotransférase, ALAT et l'aspartate aminotransférase, ASAT), créatinine, créatine kinase et sa fraction MB (CK, CKMB), troponine, lactate déshydrogénase (LDH) protéine C réactive (CRP), compte leucocytaire.

Les *variables concernant le traitement* ont été récoltées grâce à un programme codé sous Excel (Microsoft®) qui calcule les valeurs exactes de médicaments administrés par période de 24 heures à partir des archives de Metavision. Ces données ont concerné les traitements suivants :

- Agents inotropes et vasoactifs : Dobutamine, Adrénaline, Noadrénaline, Milrinone (Corotrop®), Dopamine, Vasopressine (Pitressin®), Nitroprussiate de Sodium (Nipruss®).
- Les *bilans hydriques* par période de 24 heures, en tant que reflet de l'administration de solutés de remplissage.

6.2. Critères de jugement ("endpoints") primaire et secondaires

Les relations existant entre la valeur de PaO_2 initiale à l'admission aux soins intensifs et l'ensemble des données récoltées ont constitué nos critères de jugement. Les critères primaires ont été les relations entre la PaO_2 initiale et la mortalité, la durée de séjour en soins intensifs et hospitalière totale, et, pour les patients décédés, la durée d'hospitalisation avant décès. Les critères secondaires ont été les relations entre la PaO_2 initiale et les variables gazométriques, hémodynamiques, de biologie sanguine et de traitement, telles que décrites ci-dessus.

6.3. Analyses statistiques

Les variables continues sont représentées par leurs médianes et les premiers et troisièmes quartiles. Les variables catégorielles sont représentées par des proportions.

L'hypothèse d'une association entre valeur initiale de PaO₂ et variables continues a été testée par une régression linéaire univariée et le calcul du coefficient de corrélation (R², coefficient de Pearson) pour chacune de ces variables. Concernant les variables thérapeutiques, l'analyse n'a porté que sur la Noradrénaline et la Dobutamine, car les autres drogues n'ont été données qu'à une faible proportion des patients. L'hypothèse d'une association entre valeur initiale de PaO₂ et la mortalité (variable catégorielle) a été testée par une régression logistique et le test de Khi carré.

Pour les critères de jugement primaires (mortalité, durée de séjour et durée d'hospitalisation avant décès), la possibilité d'une association avec d'autres variables que la PaO₂ à l'admission a également été testée, à savoir l'âge, le sexe, le type d'admission (médicale versus chirurgicale), le SAPS II, la PaCO₂ et le pH, en utilisant la corrélation de Pearson ou, pour le sexe et le type d'admission, une comparaison par test de Student (test de *t*). Enfin, nous avons également élaboré un modèle d'analyse multivariable par régression logistique pour évaluer le rôle prédictif de chacune de ces variables sur la mortalité.

Pour les différents tests, une valeur de probabilité *p* de l'hypothèse nulle (qui est celle de l'absence d'association entre les variables) plus petite que 5% ($p < 0.05$) a été retenue comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées avec le programme JMP version 11.11.1 (SAS institute Inc.).

7. Résultats

Toutes les variables continues sont présentées sous forme de médianes, 1^{er} et 3^e quartile (M, Q1, Q3). La mortalité, le sexe, le type d'admission et les types de médicaments sont présentés avec le nombre absolu et leur pourcentage.

7.1. Données démographiques, physiologiques et étiologique

Au total 159 patients avec diagnostic de choc cardiogène ont été recensés dans le SMIA durant la période considérée. Les différents critères d'exclusion ont concerné 46 patients (29% du total), laissant un total de 113 patients finalement inclus dans l'étude. La provenance des patients inclus dans cette étude comportait le bloc opératoire, le service des urgences, les différents services du CHUV ainsi que les différents hôpitaux périphériques. Les traitements administrés avant l'admission au SMIA n'a pas été recensé dans cette étude. Après leur admission au SMIA, les patients ont été traités à la discrétion des médecins en charge, sans recours à des protocoles écrits de prise en charge. Selon la situation clinique et l'équipe médicale en charge, certains ont été équipé de cathéters artériels pulmonaires de Swan-Ganz. Les données des patients à l'admission en termes de sexe, de scores de gravité, d'oxygénation et d'hémodynamique (pression artérielle moyenne) sont indiquées dans le **Tableau 2**.

Age, années	67,7 (58,5; 75)
Sexe H/F, n (%)	75/38 (66% / 34%)
SAPS II	55 (43; 68)
PaO ₂ , mmHg	123 (91; 207)
FiO ₂ , %	100 (50; 100)
PAM, mm Hg	71 (63; 83,5)

Tableau 2. Données démographiques et physiologiques à l'admission.

Les données sont présentées comme médianes, quartile 1 et quartile 3, à l'exception du sexe, présenté en nombre absolu et pourcentage d'hommes et femmes.

Abréviations: FiO₂: Fraction inspirée d'oxygène; PaO₂: pression partielle en oxygène du sang artériel; PAM: pression artérielle moyenne; SAPS II: Simplified Acte Physiology Score.

Parmi les étiologies, nous avons noté que la cause la plus fréquente d'admission pour choc cardiogène était l'infarctus du myocarde, ce qui est conforme avec les données de la littérature. Les diverses étiologies répertoriées dans notre étude sont indiquées dans le **Tableau 3**.

Infarctus du myocarde	46 (41%)
Post-chirurgie cardiaque en CEC	19 (17%)
Cardiopathie rythmique	11 (10%)
Cardiomyopathie dilatée primaire décompensée	11 (10%)
Cardiopathie valvulaire	7 (6%)
Sepsis	3 (3%)
Embolie pulmonaire	2 (2%)
Tamponnade	2 (2%)
Autres	6 (5%)
Inconnus	6 (5%)

Tableau 3. Etiologie du choc cardiogène (nombre absolu et %)

7.2. Critères de jugement primaires

Nos critères de jugement primaires comportent des données en relation avec le pronostic (mortalité, durée d'hospitalisation -DH- totale et durée d'hospitalisation avant décès). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 4**. Nous n'observons *pas de relation significative* entre PaO₂ initiale et mortalité. En revanche, Nous observons une *corrélation significative* entre PaO₂ initiale et DH des patients survivants, avec de forts coefficients de corrélation (coefficient de Pearson, r). Cette corrélation est positive pour la DH totale (plus longue avec PaO₂ plus élevée), mais négative pour la DH jusqu'au décès (plus courte avec PaO₂ plus élevée).

Critère de jugement	Résultat	r ²	Corrélation avec PaO ₂ (valeur p)
Mortalité, n (%)	42 (37%)	NA	0.8
DH des patients survivants, jours (M, Q1; Q3)	14.3 (4.0; 28.9)	0.068	0.029
DH jusqu'au décès, jours (M, Q1; Q3)	4.9 (1.2; 14.3)	0.095	0.047

Tableau 4: Critères de jugement primaires: Influence de la PaO₂ à l'admission sur la mortalité, la durée d'hospitalisation (DH) totale et la durée d'hospitalisation jusqu'au décès.

Statistiques: Mortalité: analyse univariée par régression logistique, test de khi carré. **DH:** analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson (coefficient de corrélation r). M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Ces corrélations sont schématiquement représentées dans la **Figure 2** (relation PaO₂/durée d'hospitalisation totale) et la **Figure 3** (relation PaO₂/DH avant décès).

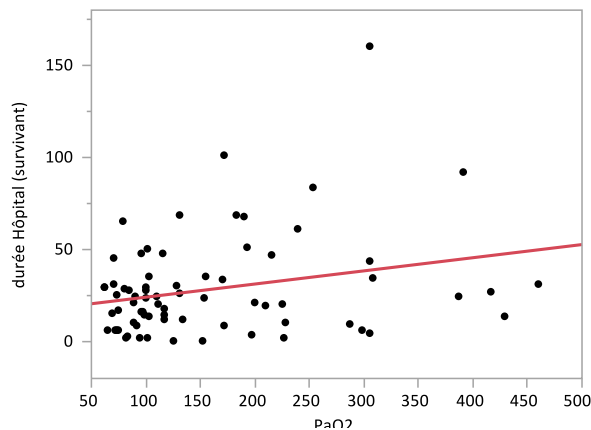


Figure 2. Durée totale d'hospitalisation pour les survivants en fonction de la PaO₂ initiale

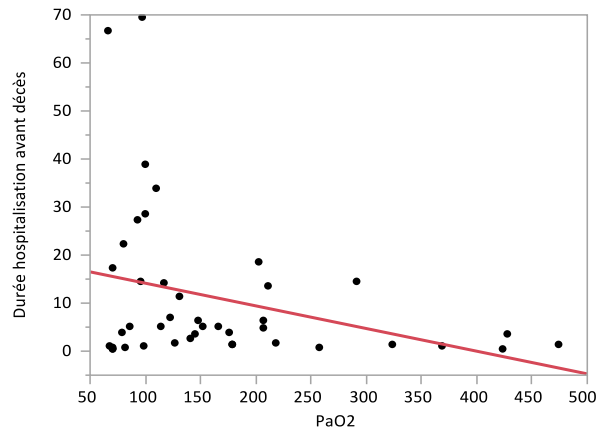


Figure 3. Durée d'hospitalisation avant décès en fonction de la PaO₂ initiale

7.3. Critères de jugement secondaires

L'influence de la PaO₂ d'admission sur diverses variables physiologiques, biologiques et de traitement est présentée ici. Les résultats montrent les valeurs relevées à l'admission (jour 1, J1) et après 24 heures d'hospitalisation, indiquées par J2 (jour 2). Les données de laboratoire ont été relevées jusqu'à J7, et certains indices ont été calculés, tels qu'indiqués ci-dessous.

Le **Tableau 5** présente les données hémodynamiques. Pour celles-ci, les résultats de pression pulmonaire et d'index cardiaques ne reflètent que ceux obtenus chez les malades équipés d'un cathéter artériel pulmonaire. Comme indiqué dans le tableau, nous n'avons pas objectivé d'association particulière entre la PaO₂ d'admission et les différentes variables, à l'exception de la pression artérielle pulmonaire à J2, présentant une corrélation négative significative avec la PaO₂ d'admission (PAPm significativement plus basse avec PaO₂ d'admission plus élevée).

Variable		Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur <i>p</i>
PAM (mm Hg)	J1	71 (63; 83,5)	NS
	J2	70 (67,5; 78)	NS
PVC (mm Hg)	J1	13 (10; 16,3)	NS
	J2	11,5 (8; 15)	NS
PAPm (mm Hg)	J1	27 (21,5; 33)	NS
	J2	27,5 (23,5; 32,3)	0.023
PAPO (mm Hg)	J1	18 (13; 24,5)	NS
	J2	17 (14,5; 20,5)	NS
IC (L/min/m ²)	J1	1,9 (1,5; 2,6)	NS
	J2	2,1 (1,5; 3,1)	NS

Tableau 5. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les données hémodynamiques à l'admission (J1) et après 24 heures (J2).

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**.

Abréviations: IC: Index cardiaque; PAM: Pression artérielle moyenne; PAPm: Pression artérielle pulmonaire moyenne; PAPO: Pression artérielle pulmonaire d'occlusion; PVC: Pression veineuse centrale. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Le **Tableau 6** représente l'association entre cette même PaO₂ et les autres valeurs de gazométrie à l'admission (J1) et à 24 heures (J2). Il existe, de manière complètement évidente, une corrélation forte entre la saturation en oxygène d'admission et la PaO₂ d'admission. Nous observons également une relation statistiquement significative entre PaCO₂ et PaO₂ à l'admission, la PaCO₂ étant d'autant plus basse que la PaO₂ est plus haute, indiquant une ventilation minute plus élevée chez ces patients.

Variable		Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur p
PaCO₂ (mm Hg)	J1	36,9 (31,4; 43,4)	0.02
	J2	34,7 (31,5; 38,1)	NS
pH artériel	J1	7,3 (7,2; 7,4)	NS
	J2	7,4 (7,3; 7,4)	NS
Bicarbonate (mmol/L)	J1	17,5 (13,8; 19,8)	NS
	J2	20,4 (18,7; 23)	NS
SaO₂ (%)	J1	99,4 (98,9; 99,7)	0.01
	J2	97,8 (96,6; 99)	NS

Tableau 6. Relations entre la PaO₂ à l'admission et les autres données gazométriques à l'admission (J1) et après 24 heures (J2).

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**.

Abréviations: PaCO₂: pression partielle en dioxyde de carbone du sang artériel; pH: potentiel d'hydrogène; SaO₂: saturation en oxygène de l'hémoglobine dans le sang artériel. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Afin de déterminer si une relation possible pouvait exister entre oxygénation supraphysiologique et l'apparition de lésions myocardiques, nous avons testé la corrélation entre PaO₂ d'admission et divers biomarqueurs de dommage cardiaque, à savoir les CK, CK-MB, troponine et LDH. Ces résultats sont colligés dans le **Tableau 7**. Ils nous indiquent qu'à l'exception des CK à l'admission, il n'y a pas de corrélation statistique entre PaO₂ initiale et biomarqueurs de lésion myocardique.

Nous avons également cherché à déterminer une relation éventuelle entre hyperoxie et lésions d'organes (rein et foie), ainsi qu'entre hyperoxie et état inflammatoire systémique. La créatinine

a été utilisée comme marqueur de lésions rénales, alors que les transaminases (somme de ASAT + ALAT) ont été utilisées comme biomarqueurs de lésions hépatiques. Pour l'inflammation, nous avons utilisé le compte leucocytaire sanguin et la protéine C-réactive (CRP). Nous avons ici déterminé divers indices, à savoir: la valeur moyenne sur les 7 premiers jours en considérant (J1-J7) ou non (J2-J7) la valeur d'admission (en considérant que l'hyperoxie à l'admission n'avait que très peu de probabilité d'influencer la valeur d'admission); la valeur maximale obtenue pour chacune de ces variables au cours des 7 premiers jours; et enfin la différence entre la moyenne J2-J7 avec la valeur d'admission [(J2-J7)- J1]. Ces données, représentées dans le **Tableau 8** montrent, qu'il n'existe pas de corrélation entre PaO₂ à l'admission et biomarqueurs de lésion rénales. En revanche, nous notons une corrélation positive entre cette PaO₂ et les transaminases, avec un p marginalement significatif pour la valeur moyenne J2-J7 et une relation significative (p=0.04) pour l'index [(J2-J7)- J1].

Variable		Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur p
CK (UI/L)	J1	581 (272; 1356)	0.032
	J2	1339 (415; 2117)	NS
CK-MB (UI/L)	J1	89 (52; 238)	NS
	J2	86 (28; 196)	NS
Troponine T (µg/L)	J1	3,7 (0,8; 9)	NS
	J2	3,3 (0,8; 12,7)	NS
LDH (UI/L)	J1	517 (323; 1030)	NS
	J2	1366 (601; 2460)	NS

Tableau 7. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les marqueurs biologiques de dommage cardiaque à l'admission (J1) et à 24 heures (J2).

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**.

Abréviations: CK, CK-MB: créatine kinase, et sa fraction MB spécifique; LDH : lactate déshydrogénase. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Variable	Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur p
Créatinine (μmol/L)		
Moyenne J1-J7	123 (88; 182)	NS
Maximale J1-J7	149 (105; 219)	NS
Moyenne J2-J7	123 (77; 173)	NS
Différence (J2-J7)-J1	-2,2 (-30; 32)	NS
Transaminases (UI/L)		
Moyenne J1-J7	307 (116; 912)	NS
Maximale J1-J7	531 (157; 1270)	NS
Moyenne J2-J7	252 (121; 978)	<i>0.068</i>
Différence (J2-J7)-J1	-48 (-323; 47)	0.04
CRP (mg/L)		
Moyenne J1-J7	108 (50; 145)	NS
Maximale J1-J7	150,5 (77; 216)	NS
Moyenne J2-J7	130 (77; 216)	NS
Différence (J2-J7)-J1	79 (19; 162)	NS
Leucocytes (G/L)		
Moyenne J1-J7	12,1 (9,5; 16,9)	NS
Maximale J1-J7	15,1 (11,8; 22,1)	NS
Moyenne J2-J7	11,7 (9,3; 16,8)	NS
Différence (J2-J7)-J1	-1,2 (-5,7; 1,9)	NS

Tableau 8. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les marqueurs biologiques de lésions rénales et hépatiques ainsi que sur les marqueurs systémiques d'inflammation (Leucocytes, CRP).

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**. En *italique*, résultats marginalement significatifs.

Abréviations: CRP: C-réactive protéine. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Les relations entre PaO₂ d'entrée aux soins intensifs et traitements sont répertoriées dans les Tableaux 9 et 10. **Le Tableau 9**, tout d'abord, montre la relation entre PaO₂ et bilan hydrique au cours des 4 premiers jours ainsi qu'avec la diurèse cumulative au cours de ces 4 jours. Nous avons objectivé qu'il n'existait pas de relation entre PaO₂ et diurèse, mais, en revanche qu'il existait une relation marginalement significative entre cette même PaO₂ et le bilan hydrique, reflétant des apports plus importants chez ces malades.

Variable	Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur <i>p</i>
Bilan hydrique cumulé		
J1	2,7 (0,5; 4,9)	<i>0.072</i>
J1-J2	3,5 (0,9; 6,7)	<i>0.075</i>
J1-J3	3,6 (0,9; 7,4)	NS
J1-J4	4 (0,5; 7,7)	<i>0.085</i>
Diurèse totale cumulée		
J1	1 (0,4; 2,3)	NS
J1-J2	2,6 (0,9; 4,4)	NS
J1-J3	4,5 (1; 6,6)	NS
J1-J4	6,2 (1,1; 88)	NS

Tableau 9. Influence de la PaO₂ à l'admission sur le bilan hydrique et la diurèse cumulés au cours des 4 premiers jours (J1-J4)

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. En *italique*, résultats marginalement significatifs. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

(NB : Contrairement aux graphes précédents, J1 représente ici non pas la valeur d'admission, mais le bilan, respectivement la diurèse, au cours du premier jour aux soins intensifs).

Le **Tableau 10** présente les données relatives aux doses des 2 principaux agents inotrope (dobutamine) et vasopresseur (Noradrénaline) administrés chez nos patients, au cours des deux premières journées d'hospitalisation. Nous n'avons détecté aucune corrélation statistiquement significative entre la PaO₂ à l'admission et ces doses de médicaments.

Variable	Résultat; M (Q1; Q3)	Valeur <i>p</i>
Noaradrénaline		
J1	16,3 (5; 36,9)	NS
J2	24,5 (9,1; 64,5)	NS
Dobutamine		
J1	180,6 (0; 497,6)	NS
J2	282,5 (0; 903,2)	NS

Tableau 10. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les doses cumulées de Noradrénaline et (Dobutamine), au cours des 2 premiers jours d'hospitalisation aux soins intensifs (J1-J2).

Statistiques: Analyse univariée par régression linéaire, test de Pearson. M, Q1; Q3 : Médiane, Quartile 1, Quartile 3.

Comme mentionné dans la méthodologie, nous n'avons pas effectué de tests statistiques avec les autres traitements inotropes et vasoactifs utilisés chez ces malades, en raison d'une fréquence d'administration trop faible. Nous indiquons donc uniquement la fréquence à laquelle ces différents médicaments ont été utilisés, dans le **Tableau 11**.

Médicament	n (%)
Milrinone (Corotrop®)	25 (22%)
Vasopressine (Pitressin ®)	23 (20%)
Epinephrine (Adrénaline)	39 (35%)
Nitroprussiate de sodium (Nipruss®)	24 (21%)
Dopamine	11 (10%)
Phényléphrine (Néosynéphrine®)	26 (23%)

Tableau 11. Fréquence d'administration des médicaments inotropes et vasoactifs à l'exception de la Noradrénaline et de la Dobutamine dans notre collectif de patients

Finalement, nous avons déterminé la présence éventuelle d'une association entre certaines variables d'admission (autres que PaO₂) et les critères de jugement primaires de notre étude (mortalité, DH totale et DH avant décès). Ces variables sont, d'une part, des variables communément associées avec le pronostic (sexe, âge, SAPS II, type d'admission, médicale ou chirurgicale), d'autre part des variables gazométriques, comprenant la PaCO₂, et le pH, celles-ci subissant, comme la PaO₂, des influences liées à la ventilation. Nous avons dans un premier temps évalué séparément l'influence respective de chacun de ces prédictors potentiels dans une analyse univariée, dont les résultats sont présentés dans le **Tableau 12**.

Prédicteur	Critère de jugement		
	Mortalité	DH totale	DH avant décès
Sexe	NS	0.073	NS
Type d'admission	0.08	NS	NS
Age	0.023	NS	NS
SAPS II	0.004	NS	NS
PaO₂	NS	0.028	0.047
PaCO₂	NS	NS	0.019
pH	0.002	NS	NS

Tableau 12. Influence de diverses variables d'admission (prédicteurs) sur les critères de jugement primaires: analyse univariée. (DH : durée d'hospitalisation)

Tableau 12 (suite)

Statistiques: Mortalité: analyse univariée par régression logistique, test de Khi carré (mortalité); DH totale et DH avant décès: analyse univariée par régression, avec test de Pearson, sauf pour le sexe et le type d'admission ou un test de t a été appliqué pour comparer les groupes (sexe M vs sexe F ou admission médicale vs chirurgicale). Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**. En *italique*, résultats marginalement significatifs.

Nous avons également effectué une analyse multivariée, pour déterminer l'influence indépendante de chacun des prédicteurs potentiels sur la seule variable catégorique (binaire) des critères de jugement primaires, à savoir la mortalité. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le **Tableau 13**.

Sexe	NS
Type d'admission	0.05
Age	0.01
SAPSI	NS
PaO₂	NS
PaCO₂	NS
pH	0.004

Tableau 13. Influence de diverses variables d'admission (prédicteurs) sur la mortalité: analyse multivariée.

Statistiques: analyse multivariée, régression logistique. Les résultats significatifs sont indiqués en **gras**. En *italique*, résultats marginalement significatifs.

Nous avons relevé, en analyse univariée, une corrélation significative entre le type d'admission (médicale > chirurgicale), l'âge, le SAPS II et le pH avec la mortalité (tableau 12). De manière intéressante, Ces prédicteurs étaient également retrouvés comme corrélés de manière indépendante à la mortalité, en analyse multivariée, à l'exception du score SAPS II (tableau 13).

Pour les autres critères de jugement primaires, nous avons également noté une corrélation à la limite du significatif entre le sexe et la durée d'hospitalisation totale augmenté chez les femmes. Comme précédemment évoqué, une relation statistiquement significative entre PaO₂ d'admission existe avec la durée d'hospitalisation totale et avant décès. Un résultat similaire est noté avec la PaCO₂ et la durée d'hospitalisation avant décès, mais nous ne pouvons exclure

qu'il s'agisse ici d'un facteur confondant. En effet, comme relevé ci-dessus (tableau 6), la PaCO₂ et la PaO₂ d'admission sont statistiquement fortement corrélées.

8. Discussion

Les principales informations obtenues sur la base de notre étude indiquent que l'oxygénation supraphysiologique lors de la prise en charge initiale du choc cardiogène est associée aux éléments suivants:

- 1) Chez les patients décédés, une réduction de la durée d'hospitalisation avant décès, et, chez les patients survivants, une durée d'hospitalisation totale plus longue. En revanche il n'y a pas de corrélation avec la mortalité.
- 2) Des signes biologiques compatibles avec un dommage hépatique plus important
- 3) Une nette tendance à la rétention hydrique, attesté par des bilans hydriques plus importants, et cela en dépit de l'absence d'effets hémodynamiques patents.

Globalement, ces résultats suggèrent la possibilité d'une toxicité systémique de l'oxygénation supraphysiologique à la phase aiguë du choc cardiogène, devant inciter les cliniciens à un usage raisonnable de l'oxygénothérapie dans cette situation.

Etat des connaissances et travaux antérieurs

Au-delà de la toxicité pulmonaire (*effet Lorrain-Smith*) et neurologique (*effet Paul Bert*) de l'oxygène, des plus en plus d'études cliniques tendent à démontrer des effets indésirables significatifs de l'oxygénation supraphysiologique. Tel qu'indiqué en introduction, ces effets paraissent essentiellement liés à la production augmentée, lors d'hyperoxie, d'espèces réactives d'oxygène (EROs), agressant les cellules par la constitution d'un stress oxydatif, et entraînant une vasoconstriction consécutive à la consommation, au niveau de l'endothélium vasculaire, du monoxyde d'azote (NO), un vasodilatateur essentiel à la régulation de la pression artérielle et de la perfusion d'organes (13-16, 23). Dans la population de patients de soins intensifs, l'hyperoxie peut ainsi avoir des conséquences négatives sur le pronostic (32), même si toutes les études ne sont pas unanimes sur le sujet (33) et si de nombreuses questions, notamment les niveaux à partir desquels l'oxygène peut s'avérer toxique (34), restent ouvertes.

L'hyperoxie pourrait s'avérer particulièrement délétère lors de dysfonctions cardio-circulatoires. En effet, de hauts niveaux de PaO₂ ont été associés avec une réduction de la perfusion coronarienne, ainsi qu'une élévation des résistances vasculaires systémiques, responsable d'une augmentation de la postcharge cardiaque et une réduction du débit cardiaque (22). Il est particulièrement important de définir les effets potentiellement néfastes de l'hyperoxie dans des conditions de pathologies cardio-circulatoires aiguës, tant il est fréquent que de l'oxygène soit administré en excès dans ces situations, au motif que qu'il ne peut qu'être bénéfique au patient en général, et au cœur en particulier.

Bien que cela puisse paraître surprenant, il n'existe à ce jour aucune donnée sur l'influence de l'oxygénation supraphysiologique chez des patients présentant un choc cardiogène, qui représente le stade ultime de la défaillance cardio-circulatoire, et dont la mortalité est très élevée (de l'ordre de 50%). L'étude que nous avons menée permet, ainsi, de combler partiellement cette lacune, de fournir quelques éléments de réponse, et d'ouvrir des pistes de réflexions sur cette thématique très importante.

Oxygénation supraphysiologique et choc cardiogène: Influence pronostique

Le premier objectif de notre travail a été de rechercher une association possible entre PaO₂ à l'admission aux soins intensifs et pronostic au cours du choc cardiogène. Nous nous sommes ici inspirés de données de la littérature, démontrant une relation négative entre une unique valeur de PaO₂ supraphysiologique à l'entrée à l'hôpital et le pronostic vital et neurologique de patients réanimés d'un arrêt cardio-respiratoire (30, 31).

Nous n'avons pas trouvé d'influence statistiquement significative de l'hyperoxie sur la mortalité, ce qui n'est pas surprenant au vu de la petite taille de notre collectif (113 malades, 42 décès). En effet, compte tenu de la grande dispersion des valeurs de PaO₂ à l'admission, la démonstration d'une association statistique entre PaO₂ et une donnée binaire telle la mortalité nécessiterait un collectif de patients beaucoup plus grand, ce qui pourrait faire l'objet d'une recherche à grande échelle dans de larges bases de données. Bien que nous n'ayons pas pu montrer d'influence de l'hyperoxie sur la mortalité, nous avons évalué, par une analyse multivariable, le rôle pronostic d'autres prédicteurs reconnus. L'âge, le type d'admission (médicale>chirurgicale) et le pH à l'admission sont ressortis comme des marqueurs indépendants. Ces observations sont conformes aux données existantes dans la littérature, et indiquent que la population étudiée dans notre travail est comparable à celles ayant fait l'objet de travaux antérieurs (35).

En l'absence d'influence significative de la PaO₂ sur la mortalité, nous avons cherché à établir une corrélation possible entre PaO₂ et certaines données continues en relation avec la gravité de la pathologie, et, partant, du pronostic. Nous avons, pour ce faire, utilisé la durée d'hospitalisation avant décès, partant du principe que le décès surviendrait d'autant plus vite que la pathologie était sévère, ainsi que la durée totale d'hospitalisation chez les patients survivants, qui représente un marqueur pronostic établi. Nous avons ainsi mis en évidence que l'hyperoxie est associée de manière significative à ces 2 valeurs. Bien que notre test statistique de corrélation ne puisse en aucun cas démontrer de manière formelle l'existence d'un lien de causalité, cette observation indique une association forte entre la PaO₂ à l'admission et des indicateurs pronostiques chez des malades en choc cardiogène. Compte tenu que l'hyperoxie est induite par l'administration de FiO₂ élevées, il s'agit d'un facteur aisément contrôlable par les équipes médicales et para-médicales. Nos données suggèrent que la volonté délibérée d'assurer une "bonne" oxygénation chez ces patients peut s'avérer au final largement contre-productive et devrait donc inciter à être davantage vigilant quant à l'utilisation très libérale de l'oxygène chez le patient en choc cardiogène.

Afin d'évaluer le poids de l'hyperoxie par rapport à d'autres prédicteurs potentiels de mauvais pronostic, nous avons évalué l'influence de ces prédicteurs sur les 2 variables de durée d'hospitalisation (avant décès chez les patients morts et totale chez les survivants). De manière très intéressante, ni le type d'admission, l'âge, le score de gravité SAPS II ou le pH à l'admission ne se trouvaient corrélés statistiquement avec ces 2 variables. Bien que ce type d'analyse univariée répétée ne permette pas de juger réellement de l'indépendance d'un prédicteur par rapport à un autre, elle fournit à notre sens un élément important quant au poids relatif de l'hyperoxie sur le pronostic du choc cardiogène. Notons que l'abaissement de la PaCO₂ à l'admission présentait également une corrélation fortement significative avec la durée d'hospitalisation avant décès. Il semble donc exister un lien non seulement entre le niveau d'oxygénation et des indicateurs pronostiques, mais également avec le niveau de ventilation alvéolaire, ce qui devra faire l'objet de recherches complémentaires. Quoi qu'il en soit, comme de nombreux malades en choc cardiogène sont ventilés mécaniquement, la ventilation minute est, comme l'oxygénation, aisément contrôlable, par l'équipe soignante. Il semble donc tout à fait possible et simple de modifier des éléments ayant une influence notable sur le pronostic de ces malades.

Influence de l'oxygénation supraphysiologique sur la physiopathologie et le traitement du choc cardiogène

Nous avons analysé un grand nombre de variables hémodynamiques, biologiques, gazométriques et médicamenteuses pour trouver d'éventuelles pistes d'explication à nos résultats sur les critères de jugement primaires. Les principaux résultats indiquent que l'hyperoxie initiale est *associée positivement* avec les CK plasmatiques à l'admission, la valeur moyenne des transaminases plasmatiques au cours de la première semaine et le bilan hydrique au cours des 4 premiers jours de traitement, alors qu'elle est associée négativement avec la pression artérielle pulmonaire moyenne (à J2) et la PaCO₂ initiale.

La physiopathologie du choc cardiogène est caractérisée par une hypoperfusion systémique responsable de l'apparition de lésions et dysfonctions d'organes notamment rénales ("rein de choc") et hépatiques ("foie de choc"). Ces lésions sont liées, d'une part, à la réduction du débit cardiaque, d'autre part, à l'intense vasoconstriction affectant les territoires splanchnique, rénal e (ainsi que musculo-cutané) au cours du choc cardiogène. L'hyperoxie, en induisant la formation d'EROs et en provoquant une vasoconstriction, pourrait théoriquement aggraver ces perturbations.

Nous avons identifié une association entre hyperoxie et augmentation des CK plasmatiques à l'admission, que nous attribuons à une origine musculaire squelettique et non cardiaque, en l'absence d'augmentation parallèle des CK-MB (cardio-spécifiques). Cette observation peut suggérer un dommage musculaire plus marqué en présence d'une hyperoxie, via les mécanismes précités. L'augmentation des transaminases totales au cours de la première semaine (évaluée par la différence entre la valeur moyenne de J2 à J7 et la valeur d'admission) peut, quant à elle être l'indication d'une toxicité hépatique de l'oxygène dans cette situation. Le foie pourrait être particulièrement sensible aux effets toxiques de l'oxygène, en raison de sa très grande activité métabolique, comme déjà démontré dans des expériences animales il y a plus de 40 ans (36). L'induction d'une isoforme particulière de cytochrome P450 dans les microsomes hépatiques en réponse à l'hyperoxie, pourrait également représenter un mécanisme critique de toxicité de l'oxygène au niveau hépatique (37). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence d'effet particulier de l'hyperoxie sur la fonction rénale, comme en atteste l'absence d'influence sur la créatinine. De même, en déterminant le compte leucocytaire et la valeur de protéine C-réactive comme biomarqueurs d'inflammation systémique, nous n'avons objectivé aucune association avec le niveau de PaO₂. Au final, nous retenons une possible association entre hyperoxie et lésions musculaires et hépatiques, et l'absence d'association avec la fonction rénale et la réponse inflammatoire au cours du choc cardiogène.

Au vu des notions préalablement énoncées d'influence de la PaO₂ sur la perfusion coronaire et la fonction cardiaque, il était primordial dans notre étude d'évaluer ces aspects en confrontant les valeurs de PaO₂ avec les données fonctionnelles hémodynamiques, et les données biologiques de lésions myocardiques (CK-MB, troponine). Force est de constater que les résultats sont, ici, décevants. En effet, si l'on excepte une réduction significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne avec l'augmentation de la PaO₂ (aisément expliqué par la vasodilatation pulmonaire physiologique induite par l'oxygène), nous n'avons retrouvé aucune relation entre hyperoxie et pression veineuse centrale, pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou index cardiaque, contrairement aux observations rapportées par Mak et collaborateurs (25). De même, nous n'avons pas observé d'influence de la PaO₂ sur les biomarqueurs de lésions myocardiques. Il est très possible qu'au vu de notre collectif très limité (en particulier concernant les patients équipés d'un monitoring invasif par cathéter artériel pulmonaire), d'éventuels effets de l'hyperoxie aient pu être manqués. Il est aussi possible que les niveaux de PaO₂ atteints

(valeur médiane de 100 mmHg à l'admission) aient été trop basse pour objectiver un effet délétère sur l'hémodynamique et/ou les dommages myocardiques.

En terme de traitement, nos observations n'indiquent pas que la prise en charge des patients, en terme de médications inotrope (Dobutamine) et vasopressive (Noradrénaline) ait été influencée par la PaO₂ à l'admission, ce qui est consistant avec les observations hémodynamiques. Toutefois, il est particulièrement instructif de noter une forte tendance à l'augmentation du bilan hydrique en fonction de la PaO₂. En l'absence de différences en termes de diurèse cumulative, ce résultat, implique, *de facto*, une tendance nette à l'administration plus agressive de fluides au cours de la réanimation des patients hyperoxiques. Il est ici regrettable que nous n'ayons pas recueilli de données relatives aux fluides (type de fluide et quantité) dans cette étude, nous empêchant d'être plus précis sur ce sujet. Il n'existe pas de données dans la littérature faisant état de besoins en fluides plus importants au cours de l'hyperoxie. On peut toutefois poser l'hypothèse que la consommation de monoxyde d'azote par les EROs dans l'endothélium vasculaire entraîne, d'une part, une élévation de la perméabilité vasculaire, d'autre part, une majoration de l'extravasation de liquide en augmentant la pression de filtration capillaire (par vasoconstriction veineuse). Quel que soit le mécanisme, il est crucial de noter qu'il existe une influence très significative entre surcharge hydrique et pronostic des affections aiguës critiques. L'induction d'une telle rétention par l'hyperoxie représenterait dès lors un effet toxique évident, hypothèse qu'il faudra impérativement investiguer à l'avenir.

Absence de bénéfices de l'oxygénation supraphysiologique au cours du choc cardiogène

Un point particulièrement intéressant de notre étude est que nous n'avons trouvé, sur plus de 70 variables investiguées, aucune évidence que l'hyperoxygénation ne fournisse un quelconque avantage chez le patient en choc cardiogène. En effet, en effectuant des tests statistiques bilatéraux, nous prenons en compte la possibilité que l'étude montre de tels avantages. Ainsi, il paraît peu défendable d'argumenter en faveur d'une oxygénation supraphysiologique chez ces patients, et, conformément aux recommandations cliniques (9), de n'administrer d'oxygène supplémentaire que dans le but de corriger une hypoxémie.

Critiques de l'étude

Plusieurs points de méthodologie de notre étude sont critiquables. Tout d'abord, de par son caractère purement rétrospectif, notre travail ne peut avoir vocation que de générer des hypothèses, et non de fournir une réponse élaborée à une hypothèse scientifique. Ensuite, en ayant principalement appliqué une méthode statistique univariée et un calcul de coefficients de corrélation, nous ne pouvons pas établir de liens de causalité statistiques, mais ne pouvons présenter que des possibles associations entre la variable PaO₂ d'admission et l'ensemble des variables dépendantes que nous avons testées. En outre, nous n'avons utilisé que la valeur d'admission de PaO₂, qui peu ne pas être représentative de l'état d'oxygénation sur une durée prolongée. Des résultats différents auraient peut-être été obtenus en déterminant une valeur moyenne de PaO₂, ou en utilisant la valeur maximale de PaO₂, au cours des 24 premières heures, par exemple. Toutefois, notre choix d'employer la valeur initiale de PaO₂ n'était pas totalement arbitraire, puisque, comme nous l'avons déjà souligné, des études très importantes ont montré une relation significative entre cette simple valeur et le pronostic chez des patients réanimés d'un arrêt cardiaque. Finalement, une critique supplémentaire est celle du nombre de patients inclus. Il est clair qu'une base de données beaucoup plus vaste, portant sur plusieurs centaines de patients, auraient sans doute permis de produire des résultats davantage étayés

et pertinents. Le choix de nous limiter à un collectif d'un peu plus de 100 patients a ici été motivé essentiellement par le temps limité qu'il était possible de consacrer à ce travail.

9. Conclusion

Les risques d'effets secondaires systémiques sévères liés à l'administration en excès d'oxygène, conduisant à un état d'oxygénation supraphysiologique, sont de plus en plus suspectés chez des patients atteints d'affection critique. Nous avons évalué l'association possible existant entre l'état d'oxygénation initial et un l'évolution clinique, chez des patients en choc cardiogène. Nous avons relevé une association significative entre le niveau d'oxygénation la durée de séjour hospitalier chez les survivants, ainsi que la durée d'hospitalisation avant décès chez les malades décédés. Ces éléments de nature pronostique peuvent être, en partie, expliqués, par l'association observée entre niveau d'oxygénation et biomarqueurs de lésions d'organes (hépatiques, muscle strié), ainsi qu'entre niveau d'oxygénation et rétention hydrique. Nous n'avons en revanche objectivé aucun effet à priori bénéfique d'une oxygénation supraphysiologique. Ces résultats suggèrent une toxicité potentielle de l'oxygène administré en excès à la phase initiale du choc cardiogène. Ils doivent inciter à la réalisation d'études comparant de manière prospective, dans de larges échantillons de patients, divers niveaux de pression artérielle en oxygène avec l'évolution clinique du choc cardiogène.

10. Bibliographie

1. Topalian, S., F. Ginsberg, and J. E. Parrillo. 2008. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 36: S66-74.
2. Patel, A. K., and S. M. Hollenberg. 2011. Cardiovascular failure and cardiogenic shock. *Semin Respir Crit Care Med* 32: 598-606.
3. Genton, A., R. Hullin, P. Tozzi, S. Cook, and L. Liaudet. 2012. [Left ventricular assist devices in cardiogenic shock and chronic refractory heart failure]. *Rev Med Suisse* 8: 2388-2390, 2392-2384.
4. Houegnifioh, K. K., E. Gfeller, W. Garcia, and V. Ribordy. 2014. [Cardiogenic shock]. *Rev Med Suisse* 10: 1495-1500.
5. Babaev, A., P. D. Frederick, D. J. Pasta, N. Every, T. Sichrovsky, J. S. Hochman, and N. Investigators. 2005. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 294: 448-454.
6. Rusca, M., and L. Liaudet. 2009. [Inotropic agents for treatment of acute heart failure syndromes in intensive care]. *Rev Med Suisse* 5: 2512-2515.
7. Helmerhorst, H., M. Schultz, P. Van der Voort, E. De Jonge, and D. Van Westerloo. 2013. Beliefs and actual practice of oxygen therapy in the ICU. *Critical Care* 17(Suppl 2): P89.
8. Pedersen, T., A. Nicholson, K. Hovhannisyanyan, A. M. Moller, A. F. Smith, and S. R. Lewis. 2014. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002013.
9. O'Driscoll, B. R., L. S. Howard, A. G. Davison, and S. British Thoracic. 2008. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 63 Suppl 6: vi1-68.
10. Martin, D. S., and M. P. Grocott. 2013. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med* 41: 423-432.
11. Itagaki, T., Y. Nakano, N. Okuda, M. Izawa, M. Onodera, H. Imanaka, and M. Nishimura. 2014. Hyperoxemia in Mechanically Ventilated, Critically Ill Subjects: Incidence and Related Factors. *Respiratory care*: in press.
12. Vallet, B., and E. Futier. 2010. Perioperative oxygen therapy and oxygen utilization. *Curr Opin Crit Care* 16: 359-364.
13. Pacher, P., J. S. Beckman, and L. Liaudet. 2007. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 87: 315-424.
14. Kulkarni, A. C., P. Kuppusamy, and N. Parinandi. 2007. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal* 9: 1717-1730.
15. Liaudet, L. 2007. [Oxidative biology and clinical implications of peroxynitrite]. *Rev Med Suisse* 3: 2840-2843.
16. Valko, M., D. Leibfritz, J. Moncol, M. T. Cronin, M. Mazur, and J. Telser. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44-84.
17. Kallet, R. H., and M. A. Matthay. 2013. Hyperoxic acute lung injury. *Respiratory care* 58: 123-141.
18. Nash, G., J. B. Blennerhassett, and H. Pontoppidan. 1967. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 276: 368-374.
19. Lorrain Smith, J. 1899. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol* 24: 19-35.

20. Bert, P. 1866. Recherches expérimentales pour servir à l'histoire de la vitalité propre des tissus animaux. Suivi de Propositions de zoologie, de botanique et de géologie données par la faculté, Editeur: E. Martinet. Faculté des Sciences de Paris.
21. Lumb, A. B., and L. J. Walton. 2012. Perioperative oxygen toxicity. *Anesthesiology clinics* 30: 591-605.
22. Moradkhan, R., and L. I. Sinoway. 2010. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 56: 1013-1016.
23. Waring, W. S., A. J. Thomson, S. H. Adwani, A. J. Rosseel, J. F. Potter, D. J. Webb, and S. R. Maxwell. 2003. Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 42: 245-250.
24. McNulty, P. H., B. J. Robertson, M. A. Tulli, J. Hess, L. A. Harach, S. Scott, and L. I. Sinoway. 2007. Effect of hyperoxia and vitamin C on coronary blood flow in patients with ischemic heart disease. *J Appl Physiol* 102: 2040-2045.
25. Mak, S., E. R. Azevedo, P. P. Liu, and G. E. Newton. 2001. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 120: 467-473.
26. Haque, W. A., J. Boehmer, B. S. Clemson, U. A. Leuenberger, D. H. Silber, and L. I. Sinoway. 1996. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27: 353-357.
27. Cabello, J. B., A. Burls, J. I. Emparanza, S. Bayliss, and T. Quinn. 2010. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007160.
28. Rawles, J. M., and A. C. Kenmure. 1976. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1: 1121-1123.
29. Burls, A., J. B. Cabello, J. I. Emparanza, S. Bayliss, and T. Quinn. 2011. Oxygen therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Emergency medicine journal : EMJ* 28: 917-923.
30. Kilgannon, J. H., A. E. Jones, N. I. Shapiro, M. G. Angelos, B. Milcarek, K. Hunter, J. E. Parrillo, S. Trzeciak, and I. Emergency Medicine Shock Research Network. 2010. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 303: 2165-2171.
31. Kilgannon, J. H., A. E. Jones, J. E. Parrillo, R. P. Dellinger, B. Milcarek, K. Hunter, N. I. Shapiro, S. Trzeciak, and I. Emergency Medicine Shock Research Network. 2011. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 123: 2717-2722.
32. de Jonge, E., L. Peelen, P. J. Keijzers, H. Joore, D. de Lange, P. H. van der Voort, R. J. Bosman, R. A. de Waal, R. Wesselink, and N. F. de Keizer. 2008. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care* 12: R156.
33. Bellomo, R., M. Bailey, G. M. Eastwood, A. Nichol, D. Pilcher, G. K. Hart, M. C. Reade, M. Egi, D. J. Cooper, and G. Study of Oxygen in Critical Care. 2011. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 15: R90.
34. Elmer, J., M. Scutella, R. Pullalarevu, B. Wang, N. Vaghasia, S. Trzeciak, B. L. Rosario-Rivera, F. X. Guyette, J. C. Rittenberger, C. Dezfalian, and S. For the Pittsburgh Post-Cardiac Arrest. 2014. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med*: in press
35. Reynolds, H. R., and J. S. Hochman. 2008. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 117: 686-697.

36. Baeyens, D. A., J. R. Hoffert, and P. O. Fromm. 1973. A comparative study of oxygen toxicity in the retina, brain and liver of the teleost, amphibian and mammal. *Comp Biochem Physiol* 45: 925-932.
37. Tindberg, N., and M. Ingelman-Sundberg. 1989. Cytochrome P-450 and oxygen toxicity. Oxygen-dependent induction of ethanol-inducible cytochrome P-450 (IIE1) in rat liver and lung. *Biochemistry* 28: 4499-4504.

11. Listes des Tableaux et Figures

Tableau 1. Principales étiologies du choc cardiogène

Tableau 2. Données démographiques et physiologiques à l'admission

Tableau 3. Etiologie du choc cardiogène (nombre absolu et %)

Tableau 4: Critères de jugement primaires: Influence de la PaO₂ à l'admission sur la mortalité, la durée d'hospitalisation (DH) totale et la durée d'hospitalisation jusqu'au décès

Tableau 5. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les données hémodynamiques à l'admission (J1) et après 24 heures (J2)

Tableau 6. Relations entre la PaO₂ à l'admission et les autres données gazométriques à l'admission (J1) et après 24 heures (J2)

Tableau 7. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les marqueurs biologiques de dommage cardiaque à l'admission (J1) et à 24 heures (J2)

Tableau 8. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les marqueurs biologiques de lésions rénales et hépatiques ainsi que sur les marqueurs systémiques d'inflammation (Leucocytes, CRP)

Tableau 9. Influence de la PaO₂ à l'admission sur le bilan hydrique et la diurèse cumulés au cours des 4 premiers jours (J1-J4)

Tableau 10. Influence de la PaO₂ à l'admission sur les doses cumulées de catécholamines vasopressive (Noradrénaline) et inotrope (Dobutamine), au cours des 2 premiers jours d'hospitalisation aux soins intensifs (J1-J2)

Tableau 11. Fréquence d'administration des médicaments inotropes et vasoactifs à l'exception de la noradrénaline et de la dobutamine dans notre collectif de patients

Tableau 12. Influence de diverses variables d'admission (prédicteurs) sur les critères de jugement primaires: analyse univariée. (DH : durée d'hospitalisation)

Tableau 13. Influence de diverses variables d'admission (prédicteurs) sur la mortalité: analyse multivariée

Figure 1. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

Figure 2. Durée totale d'hospitalisation pour patients survivants en fonction de la PaO₂ initiale

Figure 3. Durée d'hospitalisation avant décès en fonction de la PaO₂ initiale