

Hyperoxie : un réel enjeu ?

Didier Payen

Disponible sur internet le :

Université Paris 7 Denis-Diderot, hôpital Lariboisière, unité Inserm 1160, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

dpayen1234@orange.fr

Mots clés

Hyperoxie
Métabolisme des ROS
Pronostic post-arrêt
cardiaque

■ Résumé

L'application de l'hyperoxie en présence d'hypoxie est débattue dans la littérature. Des articles ont rapporté des effets délétères qui peuvent engendrer une aggravation pronostique, sans réelle preuve clinique. Après avoir revue les définitions et les voies essentielles impliquées dans la reperfusion tissulaire, il apparaît que l'oxygène dissout est le facteur essentiel sanguin augmenté par l'hyperoxie. Bien que non prouvé, il est le facteur majeur de la formation accrue de dérivé réactif de l'oxygène (ROS) au-delà de la production physiologique. Cette hyperproduction de ROS stimule des voies métaboliques couvrant la transduction d'enzymes impliqués dans le métabolisme des ROS ainsi que leur fonction. Bien qu'imparfaitement connu, le métabolisme des ROS est largement modifié par l'hyperoxie, changeant le métabolisme cellulaire. La circonstance la plus fréquemment discutée pour l'utilisation de l'hyperoxie concerne l'arrêt cardiaque réanimé avec succès. Les organes cibles de la surproduction de ROS les plus étudiés sont le cerveau, le poumon, et le système immunitaire. Il semble que les ROS induisent des dégâts cellulaires au niveau du ADN qui peuvent être réparés ou restent définitifs conduisant à la mort cellulaire, en fonction de la durée et de l'intensité de production. Après avoir intégré les résultats expérimentaux, cette revue mentionne les résultats cliniques. Aucune étude ne permet de tirer une conclusion du fait de la grande hétérogénéité des protocoles et des méthodes utilisés. À partir de ces observations, on peut proposer une attitude raisonnable, qui doit cependant être testée et prouvée.

Keywords

Hyperoxia
ROS metabolism
Post-cardiac arrest
prognosis

■ Summary

Hyperoxia: A real issue?

Hyperoxia applied during tissue hypoxia is debated. Some reports have demonstrated deleterious effects leading to worse outcome, but with no real clinical proof. After remembering the definitions and the key pathways involved in tissue reperfusion, dissolved oxygen seems to be a crucial factor to increase the production of reactive oxygen species (ROS). Even not proven, dissolved oxygen leads to higher level of ROS production that may overcome the physiological systems controlling the level of ROS. The ROS overproduction stimulates many pathways from transduction to enzyme expressions and functions. Even not totally known, the metabolism of ROS can be largely modified by hyperoxia changing the metabolic pathways for many cells. The classic clinical situation for which hyperoxia can be discussed concerns mainly the cardiac arrest. The toxic targets of ROS overproduction are the brain, the heart, the lung and the immune system.

It seems that ROS may induce cellular DNA damage that can be repaired or not depending on duration and intensity of ROS production. After taking the main information from animal model, the review gives the main results from clinical studies. None of them provide definitive conclusion having great heterogeneity in protocol and methods used. Based on the above observation, one can propose reasonable attitude, which have to be tested and proven.

Définitions et mots clés du système impliqué

L'hyperoxie

L'hyperoxie se définit comme une augmentation de la pression partielle alvéolaire (PAO₂) supérieure à celle obtenue en respirant de l'air. Dès lors, l'enrichissement en oxygène conduit à une élévation de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) nommée hyperoxie, lorsque la fonction pulmonaire est normale. L'augmentation de la PaO₂ conduit à une augmentation du contenu en O₂ (CaO₂ = [HbO₂] + O₂ dissout). Dans les conditions normales de pH et de température, l'augmentation de l'oxygène inspiré conduit essentiellement à élever l'O₂ dissout avec peu de modifications de l'HbO₂ (figure 1). L'hypothermie augmente l'O₂ dissout ainsi que l'augmentation du pH, la baisse de la PaCO₂ ou du 2,3 DPG. En pratique clinique, l'O₂ dissout retient peu l'attention du fait que la préoccupation principale concerne l'adéquation entre l'apport d'oxygène et la demande. Cependant, l'O₂ dissout est la forme de transfert qui se fixe à l'hémoglobine lors du passage pulmonaire ou quitte l'hémoglobine pour les cellules tissulaires. Dans le cadre de l'hyperoxie, il semble admis que l'augmentation de l'O₂ dissout ait des effets délétères, en particulier par la surproduction de ROS, malgré en l'absence de preuve clinique [1]. Les ROS produits en excès seraient alors « toxiques » pour le poumon, le cœur, et le cerveau.

L'oxygénation tissulaire

L'oxygénation tissulaire se définit comme la quantité d'oxygène délivrée aux tissus. Cette quantité dépend de plusieurs facteurs comme le débit sanguin, la concentration d'hémoglobine, la distribution du flux microcirculatoire, la distance entre le globule rouge et les cellules du tissu, le micro-hématocrite [2]. Selon les

circonstances cliniques, on conçoit les mécanismes les plus impliqués avec des réponses différentes selon les organes considérés. De nouveau, il s'agit d'un concept intégrateur complexe, qui peut rendre compte de l'observation d'une amélioration de l'hémodynamique systémique sans bénéfice microcirculatoire.

Le métabolisme oxydatif

Il est une des fonctions primordiales de la mitochondrie assurant la production d'énergie sous la forme d'ATP, essentielle aux fonctions cellulaires. À partir de la glycolyse aérobie et du métabolisme des acides gras, la quantité d'acetyl-CoA augmente, rentrant dans le cycle tri-carboxylique assurant l'environnement électronique du complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela permet le fonctionnement de l'enzyme à double sens fonctionnel de produire de l'ATP [3,4].

Le stress oxydatif

Ce terme doit être pris comme une description et non un synonyme de la biologie des ROS, magnifiquement résumée récemment [5]. Les ROS ont des rôles différents en fonction de leur production et de leur catabolisme ainsi que de la capacité des cellules à s'adapter. La production restreinte « normale » par les structures subcellulaires appropriées, pendant un temps donné, a un niveau restreint, sous une forme métabolisable, contribue à l'homéostasie et la physiologie cellulaire. Quand la production de ROS dépasse ces restrictions, cela induit des dommages sur les macromolécules (stress oxydatif). Celui-ci peut alors souvent être réversible by les processus de réparation cellulaire et de dégradation des macromolécules abîmées. Les lésions de l'ADN conduisant à une mutagenèse sans réparation du double brin avec réparation des autres macromolécules, il peut s'en suivre une transformation tumorale. Lorsque les dommages créés dépassent les capacités cellulaires de réparation, cela conduit à la mort cellulaire [5].

Les sources endogènes de ROS

Les sources endogènes de ROS chez les mammifères incluent 7 isoformes de NADH oxydases (NOXs), exprimées différemment selon les cellules et les espèces ; la respiration mitochondriale, la xanthine oxydase, les lipoxygénases, les cyclooxygénases, le cytochrome P450, le monoxyde d'azote... Les ions cuivre et fer peuvent dès lors convertir l'ion superoxyde (O₂•⁻) ou l'H₂O₂ en OH• [5].

Plan

- Définitions et mots clés
- Rappel sur l'oxygène, les « reactive Oxygen Species » ROS
- Questions et hypothèses
- Les données cliniques
- Conclusion et propositions

Hyperoxie : un réel enjeu ?

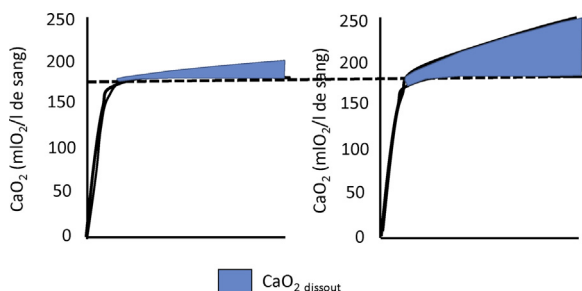


FIGURE 1
relation PaO2 - CaO2: noter l'augmentation de CaO2 en cas d'hyperoxie, essentiellement due à l'augmentation de l'O2 dissout. (en bleu)

Le catabolisme des ROS

Le catabolisme des ROS est assuré par de nombreuses enzymes, une liste récemment augmentée avec les superoxide dismutases, catalases, et le cycle redox du glutathion, les thioredoxine réductases, etc. [5]. La pyruvate kinase est une enzyme cruciale dans la boucle de régulation négative sur la production des ROS. Les ROS inhibent la pyruvate kinase, qui oriente les carbones vers le shunt des pentoses, qui produit le NADPH et maintient le glutathion oxydé sous forme réduite. Cela maintient les ROS à un niveau d'homéostasie.

Les ROS produits en excès sont « toxiques »

Les dommages induits par les ROS induisent des phénomènes de réparation, même si certains dommages ne sont pas réparables [1]. Les cibles des ROS sont les atomes et sur de nombreuses protéines, dont la tyrosine et les serine/thréonine phosphatases qui augmentent la phosphorylation. Par ailleurs, les ROS contribuent à l'activation de la transcription de plusieurs mécanismes, en particulier l'expression des enzymes antioxydants. Ils activent la transcription aussi, en inhibant la dégradation des facteurs inhibiteurs de la transcription.

Après arrêt cardiaque, la ventilation en condition hyperoxique conduit à une baisse de l'enzyme pyruvate déshydrogénase (PDH) qui transforme le pyruvate en acétyl-coenzyme A. Cet effet a été associé à une augmentation de la mort neuronale au niveau de l'hippocampe. Lorsque l'on compare la FiO2 21 à 100 % sur un modèle d'arrêt cardiaque chez le chien, l'activité de la PDH est réduite, suggérant une relation entre l'hyperoxie et le stress oxydatif post-arrêt cardiaque [6,7]. Force est de reconnaître que les modèles expérimentaux n'ont pas établi une stratégie de prise en charge post-arrêt cardiaque en termes d'hyperoxie. En effet, la température n'est que rarement contrôlée et jamais hypotherme, sans examen neurologique à long terme. De plus, les données précliniques, les espèces étudiées sont variées, les protocoles d'arrêt cardiaque appliqués sont très hétérogènes, ne permettant aucune conclusion quant au devenir neurologique en hyperoxie.

Hyperoxie et arrêt cardiaque chez l'homme

Les données observationnelles norvégienne [8] rapportent un meilleur devenir dans les centres qui n'utilisent pas l'hyperoxie que dans les autres. Une étude prospective sur 28 patients comparant 30 et 100 de FiO2 montre une élévation significative de l'enzyme éolase neuronale, marqueur de la lésion neuronale [9]. La petite taille de la cohorte et les articles successifs qui n'ont pas confirmé ce résultat, questionne la solidité du concept chez l'homme.

Deux études semblent importantes à mentionner. Kilgannon et al. [10] et Bellomo et al. [11] rapportent des résultats discordants. L'étude du JAMA montre une association entre la mortalité et l'exposition à l'hyperoxie, alors que l'autre étude ne la confirme pas quand un modèle de Cox est utilisé [11]. Cela peut résulter de différences de définition de l'hyperoxie sans réelle valeur de « cutoff ». En effet, un potentiel effet dose pourrait influencer sur les résultats. Une 3^e étude ne retrouve aucune association entre le niveau d'hyperoxie et le devenir des patients [12]. La construction du protocole pourrait aussi jouer un rôle crucial : faut-il mesurer et prendre en compte l'hyperoxie de la réanimation et des instants suivants immédiats ou bien les valeurs plus tardives ? Faut-il prendre la valeur la plus haute de PaO2 ou la plus basse au cours de l'hyperoxie ? Ce point peut ainsi affecter grandement la prévalence de l'hyperoxie entre les études.

Rôle de la période d'application de l'hyperoxie

La logique biologique suggère que la surproduction des ROS intervienne surtout dans les premiers instants de la reperfusion. C'est donc plutôt l'hyperoxie précoce qui serait la plus dangereuse, comme suggéré dans une étude [13] avec des dégâts tissulaires qui apparaissent vite après arrêt cardiaque. Cet aspect n'a pas été solidement vérifié chez l'homme. Les trois méta-analyses regroupant les données observationnelles entre hyperoxie et pronostic post-arrêt cardiaque suggèrent une liaison entre hyperoxie et pronostic vital [14-16]. La petite taille des effectifs et l'hétérogénéité des protocoles incitent à la prudence.

Propositions raisonnables

Au cours d'un arrêt cardiaque, la ventilation appliquée pendant la réanimation jusqu'à la récupération hémodynamique pourrait se faire en assurant une SaO2 > 95 % mais inférieure à 100 %. Il pourrait y être associé l'injection d'une solution contenant des chélateurs des ROS et des inhibiteurs de synthèse des ROS. Après 30 min de récupération hémodynamique dans ces conditions, la FiO2 pourrait être accrue en fonction des besoins. L'adjonction de faibles doses de NO (10 PPB) dans le gaz inspiré pendant la réanimation pourrait limiter la formation des RS et leur toxicité. L'évaluation de l'effet bénéfique devrait se focaliser sur le devenir neuronal, le contrôle du tonus vasculaire, les marqueurs de l'inflammation, avec possiblement une

caractérisation de la production de ROS. La toxicité pulmonaire est sûrement le plus documentée expérimentalement, mais n'est pas clairement vérifiée chez l'homme. De plus, le contexte inflammatoire aigu pourrait être « protecteur », dans la mesure où l'on observe une augmentation de la transcription des enzymes chélateurs des ROS. [5] Il faut dès lors s'interroger sur :

- le « bon marqueur » d'hyperoxie : FAO_2 , PaO_2 , CaO_2 ; la production de ROS... [17,5] ;

- le bon moment pour éviter l'hyperoxie ; la bonne durée d'exposition ; le bon moment pour juger des conséquences ; l'impact du déficit d'oxygénation au moment de l'arrêt comme une consommation élevée d'oxygène ou pas ; le rôle additif ou non de l'hypothermie.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Llitjos JF, Mira JP, Duranteau J, Cariou A. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: what is the evidence? *Ann Intensive Care* 2016;6:23.
- [2] Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 2011;37:1534-42.
- [3] Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Bench-to bedside review: glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:231.
- [4] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity* 2013;38:633-43.
- [5] Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol* 2013;13:349-61.
- [6] Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007;38:1578-84.
- [7] Richards EM, Rosenthal RE, Kristian T, Fiskum G. Posts ischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1960-70.
- [8] Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247-63.
- [9] Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspaa A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100 % inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. *Resuscitation* 2006;69:199-206.
- [10] Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165-71.
- [11] Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R90.
- [12] Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, Kurola J, Tiainen M, Raj R, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. *Crit Care Med* 2014;42:1463-70.
- [13] Rosenthal RE, Silbergleit R, Hof PR, Haywood Y, Fiskum G. Hyperbaric oxygen reduces neuronal death and improves neurological outcome after canine cardiac arrest. *Stroke* 2003;34:1311-6.
- [14] Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:711.
- [15] Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerlo DJ, de Jonge E. Association between arterial hyperoxia and outcome in subsets of critical illness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of cohort studies. *Crit Care Med* 2015;43:1508-19.
- [16] Wang CH, Chang WT, Huang CH, Tsai MS, Yu PH, Wang AY, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* 2014;85:1142-8.
- [17] Lukaszewicz AC, Faivre V, Bout H, Gayat E, Lagergren T, Damoiseil C, et al. Multicenter testing of the rapid quantification of radical oxygen species in cerebrospinal fluid to diagnose bacterial meningitis. *PLoS One* 2015;10:e0128286.