



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de l'hyperoxémie sur la survenue des pneumopathies
acquises sous ventilation mécanique.**

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2015 à 16h
au Pôle Formation
Par Sophie SIX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

ACR	Arrêt cardio respiratoire
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ATB	Antibiotique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BGN	Bacille à Gram Négatif
BMR	Bactérie multirésistante
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CaO ₂	Concentration artérielle en Oxygène
CFU	Colony Forming Unit
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ECBT	Examen Cytobactériologique Trachéal
FiO ₂	Fraction inspirée en Oxygène
HALI	Hyperoxic Acute Lung Injury
Hb	Hémoglobine
IC	Intervalle de Confiance
IGS II	Indice de Gravité Simplifié II
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IQ	Interquartile
IRA	Insuffisance respiratoire aigue
LBA	Lavage Broncho Alvéolaire
LOD	<i>Logisitic Organ Dysfunction</i>
OAP	œdème aigu pulmonaire
OR	<i>Odds Ratio</i>
PaO ₂	Pression partielle artérielle en oxygène
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
ROS	Reactive Oxygen Species – Dérivés Radicalaires de l'oxygène
SAMS	<i>Staphylococcus Aureus</i> Meticilline Sensible
SaO ₂	Saturation artérielle en oxygène
SARM	<i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant a la Meticilline
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SpO ₂	Saturation pulsée en oxygène
TBI	Traumatic Brain Injury – traumatisme crânien

Table des matières

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	3
1) EVIDENCES RECENTES.....	3
2) PHYSIOLOGIE ET ROLE DE L'OXYGENE.....	5
1. Pratiques courantes dans l'oxygénothérapie.....	5
2. Nature chimique et réactivité de l'oxygène.....	6
3) HYPEROXEMIE ET POUMON.....	7
1. Inflammation, ROS (Reactive oxygen species) et SDRA.....	7
2. Modification des défenses pulmonaires et de la flore pulmonaire.....	8
3. Hyperoxémie et atélectasies.....	8
4) PAVM.....	9
5) OBJECTIF DE L'ETUDE.....	11
MATERIELS ET METHODES.....	12
1) POPULATION ETUDIEE ET CENTRE D'ETUDE.....	12
2) DEFINITIONS ET PROTOCOLES.....	12
1. Définitions.....	12
2. Protocoles.....	13
3. Variables étudiées.....	14
4. Analyses statistiques.....	15
RESULTATS.....	16
1) DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	16
2) FACTEURS DE RISQUE DE PAVM EN ANALYSE UNIVARIEE.....	18
1. A l'admission.....	18
2. Au cours de l'hospitalisation.....	18
3) DONNEES MICROBIOLOGIQUES.....	20
5) DEVENIR DES PATIENTS.....	23

DISCUSSION	24
1) RAPPEL DES RESULTATS ET EXPLICATIONS	24
1. Résultats principaux	24
2. Incidences	24
3. Autres facteurs de risque de PAVM	25
4. Microbiologie	26
5. Impact de la PAVM sur le devenir des patients	26
2) LIMITES	27
1. Design de l'étude	27
2. Seuils	27
3. Méthode de mesure	28
4. Variables non identifiées	29
3) PERSPECTIVES	29
1. Réponse à l'hyperoxémie	29
2. Hypoxémie permissive	30
3. Antioxydants	30
4. Etudes en perspective	31
 CONCLUSION	 33
 ANNEXES	 34
 BIBLIOGRAPHIE	 39

RESUME

Contexte : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en réanimation sont un enjeu majeur de Santé publique. La morbidité-mortalité dont elles sont responsables est importante. La compréhension de la physiopathologie de l'hyperoxémie dans le poumon a progressé : dérivés réactifs de l'oxygène, atélectasies, altération des macrophages alvéolaires, sont les prérequis du développement des infections pulmonaires. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'hyperoxémie sur la survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Matériel et méthodes : il s'agissait d'une analyse rétrospective monocentrique observationnelle menée dans un service de réanimation médicale de 30 lits sur une durée de 18 mois. Le critère d'inclusion était la nécessité du recours à la ventilation invasive pendant plus de 48 heures. La PAVM était définie par l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique associé à des signes cliniques d'infection respiratoire et à une documentation bactériologique pulmonaire. Les gaz du sang quotidiens ont été analysés et l'hyperoxémie était définie par une $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg.

Résultats : 503 patients ont été inclus dans l'étude, 141 ont développé une PAVM. Le taux d'incidence était de 14,7 pour 1000 jours de ventilation mécanique. En analyse univariée, les facteurs de risque identifiés étaient : la $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg à l'initiation de la ventilation mécanique, le nombre de jours passés en hyperoxémie, la durée de sédation et de ventilation mécanique, le traitement par IPP et la transfusion de concentrés de globules rouges. En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants identifiés étaient : le nombre de jours passés en hyperoxémie (OR= 1,1 [1,04-1,2], $p < 0,05$) ; le score IGS II (OR=1.01 [1,002-1,024], $p < 0,05$) ; le traitement par IPP (OR= 1,9 [1,03-1,2], $p < 0,05$) et la transfusion de culots globulaires (OR=1,8 [1,1-2,7], $p < 0,05$). Les patients ayant présentés une PAVM avaient une durée de ventilation mécanique significativement plus longue (30 jours contre 9 jours, $p < 0,005$) ainsi qu'une durée de séjour en réanimation plus longue (34 contre 12 jours, $p < 0,05$). La mortalité était plus importante dans le groupe PAVM, comparé au groupe sans PAVM (52% versus 32%, $p < 0,05$).

Conclusion : notre étude a permis d'identifier l'hyperoxémie comme facteur de risque indépendant de survenue de PAVM en réanimation.

ABSTRACT

Background: Oxygen is vital during critical illness, but hyperoxemia may harm patients. Our aim was to determine the impact of arterial hyperoxemia defined as PaO₂ greater than 120 mmHg on the risk of ventilator associated pneumonia occurrence.

Design and methods: retrospective observational study in a 30 bed medical and surgical intensive care unit. All intubated patients requiring mechanical ventilation for more than 48 hours were eligible during an 18-month period. Ventilator-associated pneumonia definition included clinical, radiologic, and quantitative microbiological criteria. Each day with PaO₂>120 mmHg accounted for 24 hours in hyperoxemia. Risk factors for ventilator-associated pneumonia were determined using univariate and multivariate analysis.

Results: Ventilator-associated pneumonia was diagnosed in 141 (28%) of the 503 enrolled patients. The incidence rate of ventilator-associated pneumonia was 14,7 per 1000 ventilator days. Hyperoxemia at intensive care unit admission (67% vs. 53%, OR= 1.8, IC_{95%}[1.2-2.9], p <0,05) and number of days spent with hyperoxemia was significantly more frequent in patients with ventilator-associated pneumonia, compared with those without ventilator-associated pneumonia. Multivariate analysis identified number of days spent in hyperoxemia (OR = 1.1, 95%CI [1.04-1.2] per day, p<0,05), SAPSII (OR = 1.01, CI [1.002-1.024] per point, p<0 .05), red blood cell transfusion (OR = 1.8, CI [1.1-2.7], p = 0.01) and proton pump inhibitor use (OR= 1.9, 95%CI [1.03-1.2] per point, p<0,05) as independent risk factors for ventilator-associated pneumonia.

CONCLUSION: Hyperoxemia in critical ill unit mechanically ventilated patients is an independent risk factor for ventilator-associated pneumonia.

INTRODUCTION

1) EVIDENCES RECENTES

« L'oxygène constitue une arme à double tranchant : il est source de vie mais peut aussi la détruire. »

Lavoisier 1785

L'oxygène est un médicament. Indiqué en cas d'hypoxie tissulaire, il possède comme tout traitement, des effets bénéfiques et délétères. Essentiel à la respiration aérobie, il est primordial à la vie des organismes eucaryotes. Deux cents ans après sa découverte, ce n'est qu'en 1998 qu'il a acquis son statut de médicament. Il s'agit d'un des traitements le plus prescrits à l'hôpital (1,2), néanmoins ses indications et ses objectifs restent sujets à controverse et ses erreurs de prescription dépassent largement celle des autres classes de médicaments (3,4). Malgré l'omniprésence de l'oxygénothérapie en soins intensifs, la sécurité de son emploi est d'un intérêt relativement tardif. Durant les situations aiguës, telles que l'arrêt cardio-respiratoire (ACR), l'accident vasculaire cérébral (AVC), le traumatisme crânien sévère, l'oxygène est très largement délivré de manière libérale en pré-hospitalier. La majorité de ces patients, lorsqu'ils survivent à la phase aiguë, sont hospitalisés en soins intensifs ou unité de réanimation et bénéficient d'un support ventilatoire. L'hyperoxémie est très fréquemment rencontrée dans les premières heures d'hospitalisation chez ces patients (5). L'oxygénothérapie libérale est supposée prévenir l'hypoxie et améliorer l'apport d'oxygène aux différents organes affectés. Cependant cet apport en excès n'est pas sans danger et il est aujourd'hui connu que l'hyperoxémie induit une puissante vasoconstriction et une réduction du débit cardiaque ce qui diminue le débit sanguin et in fine le transport de l'oxygène vers ces organes cibles (6,7).

Il est surprenant au vu de l'administration quasi ubiquitaire de l'oxygène et de son utilisation fréquente sans prescription médicale (1,4), de constater la rareté des essais cliniques randomisés démontrant le rôle bénéfique de l'oxygénothérapie en absence d'hypoxémie (8). La découverte récente des dangers de l'administration aveugle de l'oxygène, a conduit à reconsidérer l'oxygénothérapie normobare dans ses objectifs, ses doses et ses modalités d'administration. Il est clairement démontré que l'oxygène est utilisé fréquemment au delà des besoins du patient et que l'hyperoxémie est très fréquente au sein des unités réanimation (5).

Une association entre hyperoxémie et mortalité a été rapportée dans des populations disparates de patients mais les études cliniques sont encore contradictoires.

Les patients bénéficiant d'une réanimation cardio-pulmonaire, reçoivent habituellement une oxygénothérapie à 100%, en accord avec les recommandations de 2010. Kilgannon et al. ont démontré que l'hyperoxémie à l'entrée en soins intensifs (seuil $\text{PaO}_2 > 300 \text{ mmHg}$) était associée à une augmentation de la mortalité dans la prise en charge de l'arrêt cardio circulatoire non traumatique en comparaison avec le groupe normoxique et hypoxique ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) (9). Des résultats comparables ont été mis en évidence chez les patients traités par hypothermie dans les suites d'un ACR (10). Dans la phase suivant la réanimation cardio-pulmonaire, d'autres études remarquent également un lien entre l'hyperoxémie et l'évolution neurologique défavorable (11,12).

Il en est de même dans la prise en charge de l'accident vasculaire cérébral (13) et du patient traumatisé crânien sévère (14,15) où un lien entre hyperoxémie et mortalité est retrouvé malgré des définitions très hétérogènes de l'hyperoxémie et des méthodes de mesures différentes. Chez les patients ventilés en réanimation, une association entre la mortalité et l'hyperoxémie a été aussi observée dans certaines études (16), mais d'autres ne confirment pas ces données (17,18). La littérature reste extrêmement hétérogène en terme de critère de définition de l'hyperoxémie, de méthodes de mesure et de type de population, rendant l'interprétation des résultats délicate (voir Annexes tableau 1).

Au total, deux méta-analyses récentes, l'une de 2014, incluant 17 études (19) et l'autre de 2015 (20), incluant 19 études évaluant l'impact de l'hyperoxémie sur la mortalité en réanimation, remettent en cause son innocuité. Celle-ci pourrait être associée à une mortalité plus élevée dans certains sous groupes de patients (ACR, AVC, TBI). Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné l'hétérogénéité des critères utilisés pour définir l'exposition de l'hyperoxémie (seuil et durée) et devant certaines incohérences entre les résultats des études.

2) PHYSIOLOGIE ET ROLE DE L'OXYGENE

1. Pratiques courantes dans l'oxygénothérapie

L'oxygène dans le sang est principalement transporté lié à l'hémoglobine intra-érythrocytaire et une petite partie y est présente sous forme dissoute dans le sang. La SpO_2 est la saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène, et la PaO_2 reflète la pression partielle de l'oxygène dissout dans le sang, qui se situe normalement entre 60 et 100mmHg.

$$CaO_2 = (1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (0,023 \times PaO_2)$$

Avec : CaO_2 : Concentration artérielle en oxygène
[Hb] : concentration en hémoglobine
 SaO_2 : saturation artérielle en oxygène
0,023 : coefficient de solubilité de l'oxygène dans le plasma

L'oxygénation cellulaire dépend de l'équilibre entre la distribution de l'oxygène (DO_2) et l'extraction (O_2ER) de celui-ci par la cellule.

$$DO_2 = CaO_2 \times Q \qquad O_2ER = VO_2/DO_2$$

Avec : DO_2 : apport de l'oxygène au tissu
 VO_2 : Consommation de l'oxygène par le tissu
Q : Débit sanguin

Lorsque l'hémoglobine est totalement saturée, l'oxygène supplémentaire augmente de manière très discrète la capacité de distribution d'oxygène. Par exemple, augmenter la PaO_2 de 100 à 150mmHg, augmente seulement la concentration sanguine en oxygène de 200 ml/L à 201,5ml/L (21).

En pratique, les termes hyperoxie et hyperoxémie sont utilisés couramment et sans distinction. Nous parlerons ici d'hyperoxie pour décrire les pressions partielles en oxygène intra-pulmonaire élevée, et d'hyperoxémie pour évoquer les PaO₂ élevées. L'importance de la prévention de l'hypoxie est bien reconnue par la British Thoracic Society (BTS) qui a émis des recommandations concernant l'oxygénothérapie (1) fondées essentiellement sur des objectifs de saturation pulsée en oxygène entre 94 et 98%.

2. Nature chimique et réactivité de l'oxygène

Tel qu'il existe dans l'atmosphère, aux températures et pressions régnantes, l'oxygène est un gaz inerte, incapable de réagir spontanément avec la majeure partie des composés organiques. Il existe une barrière cinétique et thermodynamique s'opposant à la réaction directe de l'oxygène avec la matière vivante, ce qui la protège d'oxydations brutales et non régulées qui la détruiraient. La réactivité de l'oxygène est contrôlée de manière à ce qu'il ne soit pas toxique pour les êtres vivants aérobies sauf au cours de mécanismes de défense.

L'oxygène a une structure chimique très particulière. Elle est diatomique et a deux électrons non appariés célibataires (appelé « triplet »). On dit que l'oxygène moléculaire ou dioxygène (O₂) est un double radical libre. Un radical libre est une espèce chimique qui possède un électron libre dit célibataire sur son orbite externe qui lui confère une grande réactivité chimique.

La matière organique est formée d'atomes dont tous les électrons sont appariés et appelés « singulets ». L'oxygène triplet ne peut pas réagir avec la plupart des molécules organiques, qui sont des singulets. Des intermédiaires radicalaires (doublets) produits par des catalyseurs sont indispensables dans les réactions d'oxydo-réduction de l'oxygène (22). Ainsi pour réagir ensemble, l'oxygène doit subir une transformation radicalaire régulée par des enzymes, expliquant l'inertie de l'oxygène au contact de la matière vivante et sa teneur élevée dans l'atmosphère. Les oxydases (comme la NADPH-oxydase) font passer l'oxygène triplet au stade doublet (anion superoxyde, à un électron célibataire), tandis que les oxygénases transforment les molécules organiques en radical libre (du singulet au doublet) (23). Grâce à ces catalyseurs biologiques les réactions de l'oxygène avec la matière vivante deviennent possibles.

3) HYPEROXEMIE ET POUMON

1. Inflammation, ROS (Reactive oxygen species) et SDRA

Si l'oxygène est en soit un radical libre de faible réactivité, il n'en est pas de même pour ses dérivés activés que sont l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyl ($\cdot OH$). Initialement connus pour leurs effets cytotoxiques, il est maintenant établi qu'ils interviennent dans de nombreuses voies de signalisation. Ces espèces radicalaires sont en permanence formées à de faibles taux dans les cellules.

La production de ROS est augmentée dans des situations pathologiques comme l'inflammation aiguë, l'hyperoxie, et, paradoxalement, dans les situations d'hypoxie (ou dans les phénomènes d'ischémie-reperfusion). Dans ce dernier cas, la formation de ROS semble consécutive aux altérations subies par les mitochondries et à la production d'un anion superoxyde par la NADPH-oxydase (24). La toxicité cellulaire des radicaux libres de l'oxygène se manifeste par une dégradation des membranes lipidiques via des réactions de peroxydation lipidique, par des atteintes protéiques et des acides nucléiques avec une fragmentation de l'ADN (*schéma 1*). Les ROS interviennent aussi dans les mécanismes de mort cellulaire en activant l'apoptose (25).

L'exposition à l'hyperoxie est responsable de lésions pulmonaires dont les modifications histopathogéniques sont similaires à celles observées dans le SDRA : œdème pulmonaire, formation d'une membrane hyaline, épaissement des artérioles pulmonaires, détérioration des rapports ventilation/perfusion (24). Il existe en effet des chevauchements physiopathologiques dans les deux situations et la physiopathologie de l'Hyperoxic Acute Lung Injury (HALI) a été très étudiée dans les études animales (26,27). En effet, l'exposition aiguë à l'hyperoxie stimule la production de cytokines pro-inflammatoires et induit l'infiltration de macrophages et de polynucléaires neutrophiles dans l'espace intra-alvéolaire (*Schéma 2*) (28).

Les lésions tissulaires sont liées à la production et à l'accumulation de ces dérivés réactifs de l'oxygène, qui comme décrit précédemment, sont capables d'interagir avec les cellules, les membranes lipidiques, certaines enzymes et avec l'ADN.

Alors qu'en situation physiologique, les radicaux libres liés à l'oxygène sont neutralisés

par deux enzymes (superoxyde dismutase et catalase), dans l'hyperoxémie la production de ROS submerge cette activité antioxydante et les réponses physiologiques sont dépassées. L'hyperoxémie stimule la production de médiateurs pro-inflammatoires, via l'élévation du NF- κ B, et on observe l'élévation des taux de TNF- α , IL-8, HMGB1 (29). Dans l'ensemble, les données suggèrent que HMGB1 joue un rôle crucial dans la médiation hyperoxique de l'HALI par le recrutement de leucocytes intra-alvéolaires (30).

Les patients atteints d'un SDRA nécessitent la plupart du temps une élévation majeure de la FiO₂. Ainsi Patel et al. suggèrent l'existence de mécanisme de protection via le blocage de l'activité ou de la sécrétion de HMGB1 (31).

2. Modification des défenses pulmonaires et de la flore pulmonaire

L'hyperoxie altère la clairance mucociliaire et les capacités de lutte antimicrobienne des macrophages et des cellules immunitaires. Ces deux mécanismes couplés aux atélectasies font le lit de l'infection acquise sous ventilation mécanique (32). Plusieurs modèles animaux (33,34) ont montré dans un modèle murin de pneumonie, une élévation significative de la mortalité chez les rats placés en hyperoxie par rapport à ceux placés en air ambiant. Cette différence s'explique par une inflammation majorée et une baisse des mécanismes de clairance microbienne. L'hyperoxie contribuerait aussi à modifier la flore microbienne trachéale (35).

L'hyperoxie est directement impliquée dans l'altération de l'activité des macrophages alvéolaires (36), par son effet sur la phagocytose, l'adhésion, la chimiotaxie, la dégranulation ainsi que sur l'activité bactéricide. Ces altérations phagocytaires seraient provoquées par une modification du cytosquelette induite par les espèces réactives oxygénées et l'inflammation majeure en situation hyperoxique aboutissant à un défaut de migration de et de la phagocytose bactérienne (36).

3. Hyperoxémie et atélectasies

Les atélectasies liées à l'hyperoxie ont été largement décrites et étudiées. Différents mécanismes entrent en jeu.

L'atélectasie d'absorption ou de dénitrogénéation est décrite depuis 1975, par Dantzker et al. (37). Un transfert d'azote dans les territoires à bas rapport ventilation/perfusion (inférieurs à un rapport VA/Q critique), est source d'instabilité alvéolaire. Le seuil critique du rapport de ventilation/perfusion varie avec la fraction inspirée en oxygène. Plus elle est élevée et plus le rapport VA/Q critique est élevé (de l'ordre de 0,001 à FiO₂ 21 % et de l'ordre de 0,1 à FiO₂ 100 %). Ainsi à FiO₂ 100 % un collapsus alvéolaire pourra être observé en quelques minutes. Ces atélectasies de dénitrogénéation sont à l'origine d'un shunt intra-pulmonaire pouvant atteindre 11 % chez des volontaires sains ventilés avec une fraction inspirée en oxygène de 100 %.

De plus, l'inhibition de la production de surfactant est observée à des hauts niveaux de FiO₂, augmentant ainsi la tension de surface alvéolaire et favorisant le collapsus expiratoire (38).

Enfin, l'hyperoxie pourrait augmenter la viscosité des sécrétions endotrachéales et réduire sa clairance, favorisant ainsi la production de bouchons muqueux.

L'impact de ces phénomènes en pratique clinique reste cependant encore débattu. Il a tout de même été démontré en anesthésie, au cours de chirurgies mineures, que la ventilation sous 100 % de FiO₂ favorisait la survenue de ces atélectasies malgré une ventilation optimale avec des manœuvres de recrutement (39,40).

4) PAVM

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en réanimation sont un enjeu majeur de Santé publique. La morbidité-mortalité dont elles sont responsables est importante. Elles sont, en effet, associées à une nette augmentation de la mortalité, de la durée de ventilation, de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital (41–43). Elles représentent d'autre part un surcoût majeur. Par définition, elles surviennent après 48 heures de ventilation mécanique suivant une intubation endotrachéale, et sont

suspectées devant l'association de signes cliniques, biologiques, radiographiques et microbiologiques signant une infection systémique d'origine pulmonaire (44). Elles représentent la première cause d'infection nosocomiale en réanimation et la première cause de décès lié à une infection nosocomiale (42). En 2013, son taux d'incidence est de 13 pour 1000 jours de ventilation selon le réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte en France, REA-RAISIN (42). Elles surviennent chez 8 à 28% des patients (43), en moyenne chez 10% des patients ventilés en réanimation entre 2007 et 2011 en France selon REA-RAISIN (42). Sa mortalité associée est importante (41). Grâce à une politique de prévention des facteurs de risque en réanimation, la survenue de PAVM est en constante diminution dans nos services (baisse de 14% entre 2009 et 2013), celle ci reste cependant une préoccupation majeure. Il est donc indispensable de tout mettre en œuvre pour éviter les facteurs favorisants.

La limitation de la durée de la ventilation mécanique, une position demi-assise, la décontamination oropharyngée par des bains de bouches à la Chlorhexidine, la vérification de l'étanchéité du ballonnet trachéal et l'aspiration sous glottique sont les principales mesures préventives associées à la ventilation mécanique afin de diminuer l'incidence des PAVM en réanimation (45). Ce sont des moyens simples et faciles à mettre en œuvre. Ils sont habituellement intégrés dans des protocoles de prévention adoptés par toute l'équipe médicale et diffusés par un programme d'éducation du personnel contrôlé régulièrement. Ces « VAP Bundle » sont largement décrits dans la littérature et ont permis d'observer la diminution de l'incidence des PAVM dans les services de réanimation (46).

Face à la fréquence et la gravité des PAVM, de nombreuses études se sont intéressées à sa physiopathologie et ses moyens de prévention mais l'hyperoxémie n'a jamais été évaluée dans cette pathogénie. L'oxygène constitue pourtant le premier traitement administré à nos patients. L'identification claire de l'hyperoxémie comme facteur de risque indépendant de PAVM, pourrait conduire à la modification des pratiques concernant l'oxygénothérapie, afin de renforcer la prévention de survenue de ces événements.

5) OBJECTIF DE L'ETUDE

Tandis que l'importance et la gravité des lésions liées à l'hyperoxémie sévère sont bien reconnues, les lésions liées à une élévation plus modérée de la PaO₂ sont moins claires. La diversité des données de la littérature n'évalue pas l'impact clinique de l'hyperoxémie dans la pathologie respiratoire de manière claire. L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique, était de rechercher l'influence de l'hyperoxémie dans la survenue de PAVM.

MATERIELS ET METHODES

1) POPULATION ETUDIEE ET CENTRE D'ETUDE

La population étudiée était constituée de patients hospitalisés dans un service de réanimation du CHU de Lille, comprenant trois unités distinctes, réunissant 30 lits de réanimation. Le recueil a été mené sur une période de 18 mois consécutifs. Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle.

Le critère d'inclusion unique était le recours à la ventilation invasive pendant plus de 48h. Seuls les patients mineurs, ventilés moins de 48h ou non ventilés étaient exclus. Les données concernant les caractéristiques des patients et la survenue d'une PAVM ont été collectés prospectivement, seuls les gaz du sang et plus particulièrement la PaO₂ ont été analysés de manière rétrospective.

2) DEFINITIONS ET PROTOCOLES

1. Définitions

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique était définie par :

- l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique
- associé à au moins deux des trois critères suivants :
 - Température > 38,5 °C ou < 36 °C.
 - Leucocytes > 10 000/mm³ ou < 1500/mm³
 - Aspirations trachéales purulentes,
- associés à au moins un des deux critères microbiologiques suivants :
 - Culture positive de l'ECBT ($\geq 10^6$ CFU/ml)
 - Culture positive du LBA ($\geq 10^4$ CFU/ml)

et apparaissant après 48 h de ventilation mécanique.

Au cours de notre étude nous nous sommes seulement intéressés au premier épisode de PAVM développé par le patient au cours de la ventilation mécanique invasive.

Bien que le seuil toxique de l'hyperoxémie ne soit pas encore clairement défini, et que les critères de définitions soient très hétérogènes dans la littérature ($SpO_2 > 94\%$, $PaO_2 > 120$ à 300mmHg) nous avons considéré un patient en hyperoxémie dès lors que la PaO_2 était strictement supérieure à 120mmHg . Les gaz du sang ont été analysés quotidiennement, et chaque jour où était observé une $PaO_2 > 120\text{ mmHg}$, était considéré comme un jour passé en « hyperoxémie ». Nous avons donc retenu la valeur de PaO_2 la plus élevée, parmi tous les gaz du sang réalisés sur 24h. Une attention particulière était attachée à gazométrie à l'instauration de la ventilation mécanique (ou à l'entrée chez le patient intubé), à la recherche d'une $PaO_2 > 120\text{mmHg}$ ou 300 mmHg .

2. Protocoles

Une stratégie de prévention des PAVM est appliquée quotidiennement dans notre service. Tous patients ventilés bénéficient des moyens de prévention disponibles. Ils sont maintenus en position demi assise (sauf en cas de contre indication), bénéficient de soins de bouche à la Chlorhexidine $0,12\%$, la pression du ballonnet de la sonde d'intubation est contrôlée à l'aide d'un manomètre (objectif $25\text{-}30\text{mmHg}$) et vérifiée toutes les 8h, tous les circuits de ventilation possèdent un filtre antibactérien et un humidificateur. Les circuits de ventilation ne sont changés qu'en cas de souillure et évidemment entre deux patients. Des protocoles de sédation sont appliqués et la possibilité de sevrage de la ventilation mécanique est réévaluée chaque jour. Une aide à la prescription des antibiotiques grâce à des protocoles d'antibiothérapie est disponible au sein du service. Le choix d'un traitement antiulcéreux était laissé à l'appréciation du praticien. De plus, le personnel soignant applique rigoureusement les recommandations d'hygiène, notamment l'hygiène des mains autour des contacts avec le patient ou son environnement.

3. Variables étudiées

La majorité des variables était issue d'une base de données collectées de manière prospective, les caractéristiques démographiques collectées étaient les suivantes :

- Age, sexe, origine du patient (domicile ou transfert d'un autre service), catégorie à l'admission (médicale ou chirurgicale), hospitalisation de plus de 48h au cours des trois derniers mois.
- Scores de gravité à l'admission : Indice de Gravité Simplifié II (IGSII), Logistic Dysfunction Score (LOD), score de Mac Cabe d'évaluation des maladies chroniques. Ces scores sont détaillés dans les annexes.
- Antécédents du patient (diabète, BPCO, cardiopathie chronique, cirrhose child B ou C, insuffisance rénale chronique dialysée, immunodépression (cancer solide, greffe d'organe, hémopathie, corticothérapie au long cours à raison d'1mg/kg/j pendant un mois durant les 3 mois précédent l'hospitalisation, leucopénie<1000/mm³)
- Motif d'admission principal
- Antécédent d'antibiothérapie préalable (dans les 3 mois précédent l'admission en réanimation), intervention dans les 15 jours précédents l'hospitalisation, portage de BMR

Le diagnostic de PAVM a été réalisé prospectivement et les données suivantes ont été recueillies au cours du séjour :

- date d'apparition de la PAVM
- documentation bactériologique pulmonaire de la PAVM
- Administration d'une sédation et/ou de curares, type de protecteur gastrique (IPP/ULCAR) ; trachéotomie
- Durée totale de ventilation mécanique, durée de ventilation mécanique avant l'apparition d'une PAVM, durée d'hospitalisation en réanimation, décès du patient en réanimation.

Les données gazométriques du patient ont été collectées de l'intubation à la survenue de la PAVM ou jusqu'à l'extubation en cas d'absence de survenue de PAVM.

- PaO₂ à l'entrée, nombre de jours passé en hyperoxémie considérée par l'existence d'une PaO₂>120 mmHg, pourcentage de jours ventilés en hyperoxémie (PaO₂>120mmHg) jusqu'à l'apparition d'une PAVM ou jusqu'à la fin de la ventilation.

Ces données ont été obtenues rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et à partir du laboratoire de biochimie.

4. Analyses statistiques

Pour mettre en évidence les facteurs de risques indépendants de survenue de PAVM, nous avons effectué sur les variables présentées précédemment une analyse univariée puis multivariée. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et aux 25^e et 75^e percentiles, car elles étaient anormalement distribuées.

Le test du Chi-deux (ou le test exact de Fischer) et le test U de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer respectivement les variables qualitatives et les variables quantitatives en analyse univariée. La différence était considérée comme significative lorsque $p < 0,05$.

L'*Odds Ratio* (OR) et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés pour toutes les variables qualitatives retrouvées significatives par l'analyse univariée et pour toutes les variables significatives en analyse multivariée.

L'exposition à un facteur de risque a été prise en compte jusqu'à l'apparition de la PAVM pour le groupe de patients ayant développé une PAVM et jusqu'à la fin de la ventilation mécanique pour les patients n'ayant pas développé de PAVM.

Le taux d'incidence des PAVM a été calculé en effectuant le rapport du nombre d'épisodes de PAVM durant la période de l'étude sur le nombre de jours de ventilation mécanique.

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée. Toutes les variables ayant un $p < 0,1$ ont été introduites dans le modèle de régression logistique ascendante. Les interactions possibles entre les différentes variables ont été testées.

RESULTATS

1) DESCRIPTION DE LA POPULATION

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

Pendant les 18 mois de la période de l'étude, 503 patients ont été inclus ; 141 patients ont développé une PAVM et 362 patients en ont été exempts. Deux groupes de patients ont donc été définis ; un groupe « PAVM » et un groupe « pas de PAVM ».

Le taux d'incidence de PAVM était de 14,7 PAVM pour 1000 jours de ventilation. Parmi les patients ayant développé une PAVM, 14 patients (soit 10%) ont développé une PAVM précoce, (avant J6) et 127 patients ont présenté une PAVM tardive (apparaissant à partir de J6).

Les patients étaient majoritairement des hommes (69%), dont l'âge moyen était de 58,2 ans. Ils étaient plus âgés dans le groupe « PAVM » que dans le groupe sans PAVM.

Les scores de gravités établis à l'entrée en réanimation (score IGSII, LOD) étaient significativement plus élevés dans le groupe « PAVM » comparé au groupe sans PAVM.

Près d'un tiers des patients présentait un antécédent de BPCO et près d'un quart avait un antécédent d'immunodépression (cancer solide, hémopathie maligne, antécédent de greffe ou corticothérapie au long cours).

Plus de la moitié des patients étaient hospitalisés dans notre service pour une étiologie respiratoire (IRA/BPCO, SDRA ou pneumonie). Un tiers des patients était admis dans un contexte post opératoire. Un état de choc était diagnostiqué plus fréquemment dans le groupe « PAVM » (45% versus 30% dans le groupe « pas de PAVM », $p < 0,05$).

En moyenne 68% des patients étaient infectés à leur admission et la moitié avait reçu une antibiothérapie préalable.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques à l'admission

VARIABLES	PAVM n=141	PAS de PAVM n=362	p	OR [IC 95%]
Age médian, années [IQ]	62 [51,5-74]	57 [46-71]	0,004	
Sexe masculin n, (%)	102 (72)	246 (67)	0,33	
Score médian IGSII	53 [41-65]	45 [33-59]	<0,001	
Score médian LOD	6 [3-9]	5 [2-7]	0,006	
Score de Mac Cabe n,(%)			0,38	
Mac Cabe 1	61 (43)	174 (48)		
Mac Cabe 2	60 (43)	151 (42)		
Mac Cabe 3	20 (14)	37 (10)		
Antécédents n, (%)				
Diabète	16 (11)	62 (17)	0,1	
I Respi chronique Restrictive	20 (14)	37 (10)	0,2	
BPCO	4 (29)	98 (27)	0,65	
I Cardiaque	34 (24)	67 (18)	0,16	
Cirrhose	4 (3)	14 (4)	0,58	
I Rénale Chronique (dialyse)	2 (1)	10 (3)	0,37	
Immunodépression	38 (27)	78 (22)	0,2	
Motif d'admission n, (%)				
Post op	48 (34)	114 (31)	0,61	
IRA/BPCO	16 (11)	46 (12)	0,67	
SDRA	22 (15)	38 (10)	0,11	
Pneumonie	40 (28)	91 (25)	0,46	
OAP	5 (3)	9 (2)	0,51	
Neurologie	16 (11)	50 (13)	0,46	
Intoxication	16 (11)	30 (8)	0,29	
Choc	64 (45)	111 (30)	0,002	1,9 [1,3-2,8]
Cellulite	10 (7)	48 (13)	0,052	
A l'admission n, (%)				
Infection à l'admission	97 (69)	246 (67)	0,85	
Antibiothérapie préalable	70 (50)	178 (49)	0,92	
Transfert d'un autre service	96 (68)	216 (60)	0,08	

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en médiane IQ [25^e et 75^e percentiles] pour les variables quantitatives.

OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de Confiance à 95%

IGSII = indice de gravité simplifié II ; LOD = Logistic Organ Dysfunction ;

BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IRC = Insuffisance rénale chronique ;

IRA/BPCO = Insuffisance respiratoire aigue/ bronchopneumopathie chronique obstructive

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aigue ; OAP = Oedème aigu pulmonaire ; I = Insuffisance

2) FACTEURS DE RISQUE DE PAVM EN ANALYSE UNIVARIEE

1. A l'admission

L'incidence de la $\text{PaO}_2 > 120$ mmHg à l'entrée était significativement plus élevée dans le groupe « PAVM » par rapport au groupe « pas de PAVM » (67% contre 53%, $p < 0,05$). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes, concernant l'incidence de l'évènement : $\text{PaO}_2 > 300$ mmHg à l'entrée en réanimation.

2. Au cours de l'hospitalisation

Le tableau III ci dessous, reprend l'ensemble des facteurs de risque de PAVM au cours de l'hospitalisation, en analyse univariée.

Les patients du groupe « PAVM » avaient un nombre de jours passés en hyperoxémie ($\text{PaO}_2 > 120$ mmHg) significativement plus élevé (5 jours contre 3 jours).

D'autre part, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes concernant : l'utilisation de la sédation, le traitement par IPP, la transfusion de concentrés de globules rouges qui sont plus fréquemment retrouvés avant la PAVM chez les patients ayant développés une PAVM, comparé à ceux qui n'en ont pas développé.

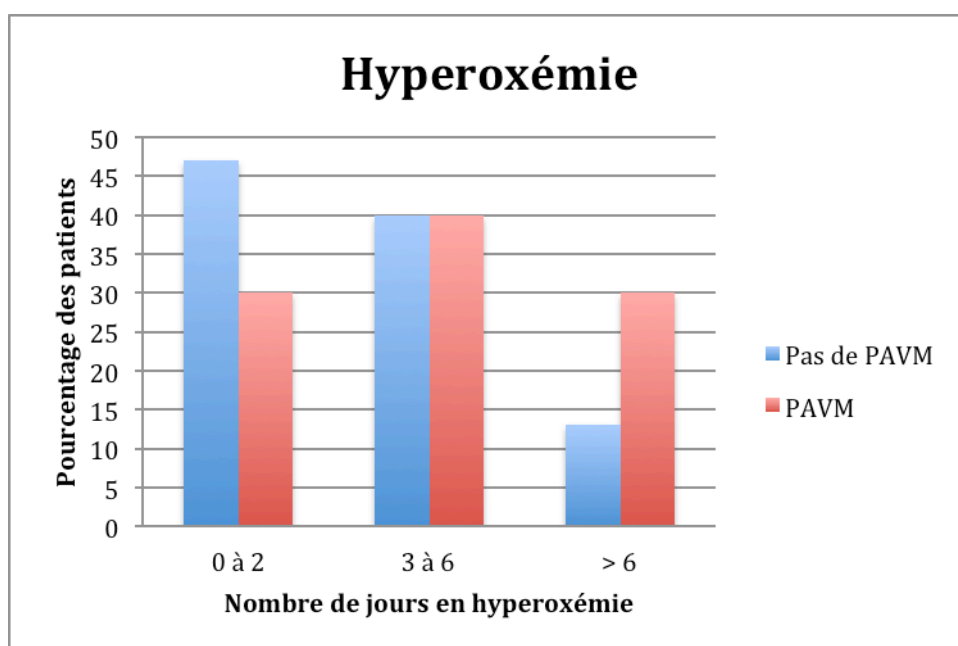
La durée de ventilation mécanique avant la survenue de la PAVM était significativement plus importante : 14 jours dans le groupe « PAVM » versus 9 jours en médiane dans l'autre groupe.

Aucune différence significative n'a été constatée concernant l'utilisation de curares, et il n'existait pas de différence significative en rapport avec le pourcentage de patients trachéotomisés pendant leur séjour en réanimation.

Tableau III Facteurs de risque en analyse univariée et évolution dans le service

VARIABLES	PAVM n= 141	PAS de PAVM n = 362	p	OR [IC 95%]
Thérapeutiques				
Curares, n (%)	10 (7)	20 (6)	0,5	
IPP, n (%)	125 (89)	276 (76)	0,002	2,4 [1,4-4,3]
Trachéotomie, n (%)	24(17)	47 (13)	0,2	
Transfusion, n (%)	86 (61)	139 (38)	<0,001	2,5 [1,7-3,7]
Sédation, n (%)	122 (86)	284 (78)	0,04	1,8 [1,02-3]
Durée médiane de VM avant PAVM, [IQ]	14 [8-23]	9 [4-17]	<0,001	
Oxygénothérapie				
PaO ₂ > 300mmHg à l'entrée, n (%)	18 (13)	41 (11)	0,6	
PaO ₂ > 120mmHg à l'entrée, n (%)	95 (67)	193 (53)	0,004	1,8 [1,2-2,9]
Nb de jours avec PaO ₂ >120 mmHg	5 [2-7]	3 [1-5]	<0,001	
Pourcentage médian de j en hyperoxémie, [IQ]	33 [14-50]	33 [19-57]	0,282	
Evolution				
Durée totale médiane de VM, [IQ]	30 [17-43]	9 [4-17]	<0,001	
Durée médiane d'hospitalisation en réanimation, [IQ]	34 [19-45,5]	12 [7-21]	< 0,001	
Décès en réanimation, n (%)	73 (52)	130 (35)	0,01	1,9 [1,3-2,8]

Histogramme 1 : Nombre de jours passés en hyperoxémie dans chaque groupe



Dans le diagramme ci-dessus nous présentons le pourcentage de patients ayant présenté une PAVM selon le nombre de jours passés en hyperoxémie.

3) DONNEES MICROBIOLOGIQUES

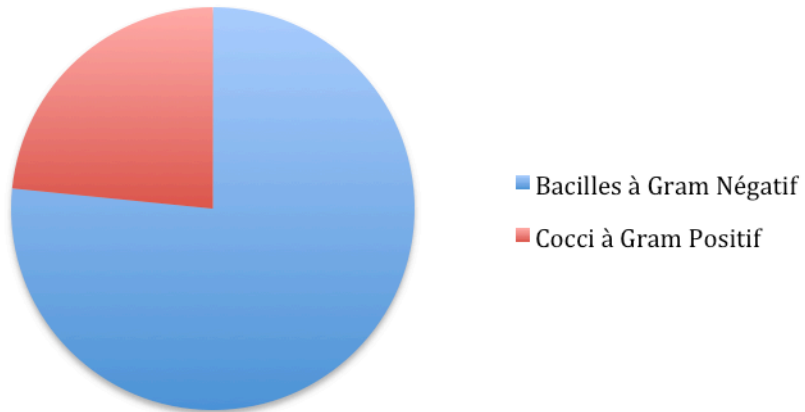
Les données microbiologiques ont été récoltées pour tous les patients présentant une PAVM et sont répertoriées dans le tableau IV, ci dessous. Sur les 141 patients ayant présenté une PAVM, 111 patients (soient 78%) ont présenté une PAVM à bacilles à Gram négatif qui étaient les microorganismes les plus fréquemment retrouvés, 33 patients (23%) présentaient une PAVM à cocci à Gram positifs.

Douze patients (9%) ont présenté une PAVM polymicrobienne et 19% des microorganismes étaient des BMR.

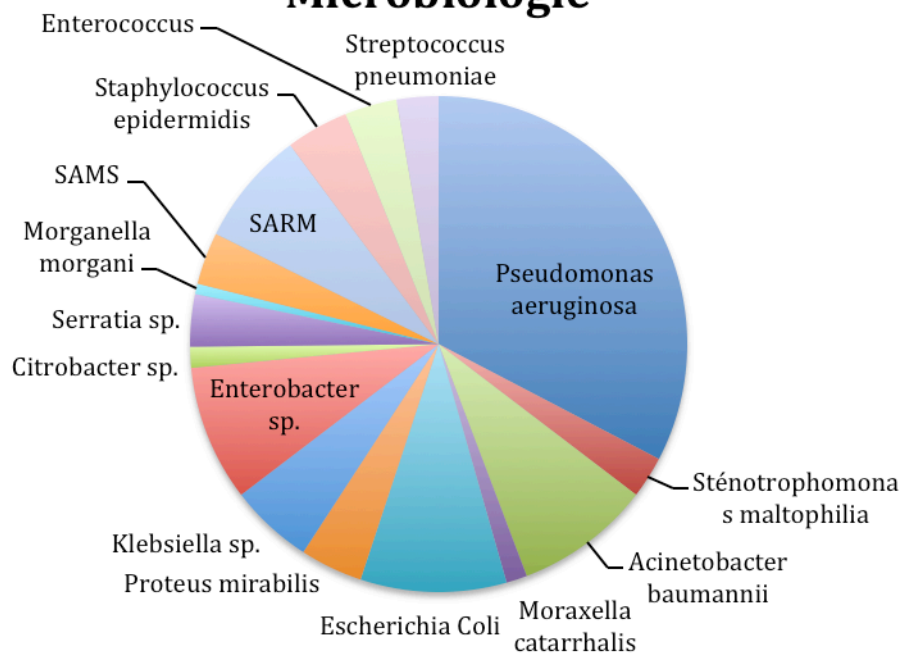
Tableau IV : Données microbiologiques

GERMES	n (%) n=141
Bacilles à Gram Négatif	111 (78)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48 (34)
<i>Sténotrophomonas maltophilia</i>	4 (2,8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13 (9)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (1)
<i>Escherichia Coli</i>	14 (10)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (4)
<i>Klebsiella sp.</i>	8 (5)
<i>Enterobacter sp.</i>	13 (9)
<i>Citrobacter sp.</i>	2 (1,4)
<i>Serratia sp.</i>	5 (3,5)
<i>Morganella morgani</i>	1 (0,7)
Cocci à Gram Positif	33 (23)
SAMS	5 (3,5)
SARM	11 (7,8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (5)
<i>Enterococcus</i>	5 (3,5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (3,5)
BMR	27 (19)

Microbiologie PAVM



Microbiologie



4) FACTEURS DE RISQUE DE PAVM EN ANALYSE MULTIVARIEE

Le tableau V comporte les résultats de l'analyse multivariée. Quatre variables, considérées comme facteurs de risque indépendants de PAVM sont mises en évidence.

Le nombre de jours passés en hyperoxémie ($\text{PaO}_2 > 120 \text{ mmHg}$) apparaît comme un facteur de risque indépendant de survenue de PAVM, ainsi que le score IGSII, la transfusion de culots globulaires et le traitement par IPP.

Tableaux V : facteurs de risque de PAVM en analyse multivariée

Variables	p	OR [IC95%]
IGS II	0,019	1,01 [1,002-1,024]*
Transfusion	0,01	1,8 [1,1-2,7]
IPP	0,04	1,9 [1,03-3,39]
Nb de jours en hyperoxémie	0,001	1,1 [1,04-1,2]**

* par point d'IGSII

** par jour d'hyperoxémie

Deux autres modèles ont été réalisés afin d'étudier en analyse multivariée le pourcentage de jours ventilés passés en hyperoxémie et la présence d'une hyperoxémie à l'entrée.

Dans ces secondes analyses, l'existence d'une hyperoxémie à l'entrée ($\text{PaO}_2 > 120 \text{ mmHg}$) et le pourcentage de jour passés en hyperoxémie étaient indépendamment associées à l'apparition d'une PAVM.

Variables	p	OR [IC95%]
Durée VM avant PAVM	0,005	1,03 [1,01-1,04]*
Transfusion	0,018	1,7 [1,1-2,7]
IPP	0,017	2,0 [1,1-2,7]
Pourcentage de j en HO	0,029	2,2 [1,1-4,5]

* par jour passé ventilé

HO : Hyperoxémie (PaO₂>120mmHg)

Variables	p	OR [IC95%]
Durée VM avant PAVM	0,011	1,02 [1,01-1,04]*
IGSII	0,017	1,01 [1,002-1,025]**
Transfusion	0,021	1,7 [1,1-2,6]
IPP	0,017	2,0 [1,1-3,6]
Hyperoxémie à l'entrée	0,004	1,87 [1,22-2,87]

* par jour ventilé

** par point d'IGSII

5) DEVENIR DES PATIENTS

Les patients qui ont développé une PAVM pendant leur séjour en réanimation ont été ventilés significativement plus longtemps que les patients ne présentant pas de PAVM (30 jours contre 9 jours en médiane et p<0,05).

La durée d'hospitalisation dans notre service en réanimation était significativement plus longue pour les patients ayant développé une PAVM, par rapport à ceux qui n'en ont pas présenté (34 jours contre 12 jours en médiane, p<0,05).

Le taux de mortalité chez les patients du groupe PAVM était significativement plus élevé comparé au groupe sans PAVM (52% versus 35%, p<0,001).

DISCUSSION

1) RAPPEL DES RESULTATS ET EXPLICATIONS

1. Résultats principaux

Nous avons démontré dans notre étude, que l'hyperoxémie était liée à la survenue de PAVM en réanimation. En effet, les patients qui ont développé une PAVM au cours de leur ventilation, ont de manière significative, été plus exposés à l'hyperoxémie. Ils présentaient un nombre de jours en hyperoxémie supérieur, une hyperoxémie à l'admission statistiquement plus fréquente et un pourcentage de jour en hyperoxémie plus élevé en analyse multivariée. L'hyperoxémie constitue donc un facteur de risque indépendant de survenue de PAVM.

Aucune étude humaine n'avait jusqu'alors étudié le lien entre l'hyperoxémie et le risque de PAVM. Mais de nombreuses études expérimentales consolident le rationnel physiopathologique de cette association. Le poumon, première interface de l'oxygène souffre rapidement de l'hyperoxémie. Dérivés réactifs de l'oxygène en masse, atélectasies, inhibition de la fonction des macrophages alvéolaire, HALI (27), sont les prérequis du développement des infections pulmonaires.

2. Incidences

Au premier jour de ventilation, 289 de nos patients (soit 57%) avaient une $\text{PaO}_2 > 120 \text{ mmHg}$. L'incidence de l'hyperoxémie à l'entrée dans notre étude est plus élevée que celle décrite dans la littérature qui varie de 15,6%, dans l'étude la plus récente d'Itagaki et al. (47), à 50% (16,17). Une explication peut être apportée par le choix de la mesure retenue. En effet nous avons choisi de retenir le premier gaz du sang réalisé (soit à l'entrée du patient ventilé, soit juste après son intubation). Les

principales études sur ce sujet, retiennent la PaO₂ la plus basse, parmi toutes celles prélevées pendant les 24 premières heures ou celle associée au rapport PaO₂/FiO₂ le plus bas.

Au cours de l'hospitalisation, l'hyperoxémie était fréquente chez nos patients (plus de 33% du temps) ce qui correspond aux résultats des études récentes. Pour mémoire, Suzuki et al. (5) retrouvent dans leur étude prospective sur 51 patients de réanimation, que 26% du temps des patients était passé en hyperoxémie (avec une PaO₂>120mmHg) et De Graff et al., sur une cohorte de plus de 5000 patients mettent en évidence un temps passé en hyperoxémie de 22% (48). La survenue de l'hyperoxémie est plus fréquente dans notre cohorte mais contrairement à la majorité des études, nous avons retenu la PaO₂ la plus élevée par jour, ce qui peut expliquer en partie nos résultats.

L'incidence des PAVM était de 14,7 pour 1000 jours de ventilation mécanique, cette incidence était similaire aux taux retrouvés dans la littérature, en particulier par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infection Nosocomiales (REA-RAISIN) qui évaluaient le taux d'incidence des PAVM en réanimation entre 13 et 16 pour 1000 jours de ventilation mécanique pour cette période de recueil de données. Nous avons utilisé le nombre de jours de ventilation totale comme dénominateur dans le calcul de notre taux d'incidence. Il existe une certaine hétérogénéité concernant les critères de diagnostic des PAVM et de ses calculs d'incidence au sein des études publiées dans la littérature (43).

3. Autres facteurs de risque de PAVM

Le score IGSII, l'administration d'IPP et la transfusion ont également été identifiés comme des facteurs de risques indépendants de survenue de PAVM (43). Leur identification dans notre étude permet de renforcer sa validité externe. L'interprétation communément admise est relative à l'augmentation de la durée de ventilation chez les patients les plus graves (exposition au risque) pour le score IGS II.

4. Microbiologie

Le réseau REA-RAISIN (42) permet l'analyse de la microbiologie des PAVM dans les réanimations françaises. Nos résultats étaient similaires à la littérature concernant les entérobactéries (35,1%), dont *Escherichia Coli* (9,9%), *Klebsielle* (7,6%), *Proteus sp* (3%).

Concernant les BGN non fermentant, nous avons mis en évidence un nombre plus élevé de *Pseudomonas aeruginosa* et d'*Acinetobacter baumannii* (34% et 9% respectivement dans notre étude contre seulement 20% et 2% en moyenne en France).

Les PAVM à SARM étaient également plus fréquentes (chez 7,8% de nos patients, contre moins de 5% selon le même réseau de surveillance pour cette période).

La microbiologie est influencée par l'écologie du service, par les méthodes diagnostiques bactériologiques, par l'existence d'une antibiothérapie préalable, par les comorbidités des patients et par le délai de survenue des pneumonies. Dans notre étude les patients présentant une PAVM étaient plus graves, avec un délai de survenue de PAVM de 14 jours en médiane (90% de PAVM tardives) pouvant expliquer en partie l'incidence élevée des BGN non fermentant et des SARM.

5. Impact de la PAVM sur le devenir des patients

Les résultats de notre étude ont montré que la survenue d'une PAVM augmentait la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation. Ces résultats sont concordants avec la littérature.

Notre étude a également démontré que la survenue d'une PAVM augmentait le risque de décès en réanimation. La mortalité attribuable aux PAVM est un concept délicat entouré de données hétérogènes dans la littérature, car son estimation est entravée par de nombreux facteurs de confusion. Le motif d'admission en réanimation, la gravité du patient, l'apparition d'autres complications iatrogènes ou d'infections nosocomiales liées au prolongement de la ventilation mécanique et à la durée d'hospitalisation en réanimation sont des biais indéniables dans le calcul de la mortalité attribuable aux PAVM. Une méta-analyse récente (41) conclut à une mortalité imputable

globale de la PAVM de 13%. Cette même étude constate une mortalité plus élevée pour les patients chirurgicaux et pour les patients avec un score de gravité moyen à l'admission. Le facteur de risque principal de mortalité attribuable retenu est la prolongation de l'exposition au risque, c'est à dire à la durée de ventilation mécanique.

Ces résultats font écho à l'ampleur de la problématique des PAVM en réanimation et à l'enjeu de santé publique qu'elles représentent.

2) LIMITES

1. Design de l'étude

Deux des limites principales de ce travail sont ; son caractère monocentrique : l'interprétation des résultats n'est donc pas généralisable à l'ensemble des services de réanimation et son caractère rétrospectif, bien que certaines données, dont le diagnostic de PAVM, aient été collectées de manière prospective.

2. Seuils

Bien que le danger de l'hyperoxémie soit maintenant connu dans certaines situations, son seuil critique et sa tolérance dans le temps n'ont pas été clarifiés. La PaO₂ normale est définie par la BTS (British Thoracic Society) entre 90 et 110 mmHg pour des sujets de moins de 70 ans et au niveau de la mer (1). D'autres sources de physiologie définissent le taux d'oxygène normal dans le sang pour une saturation de l'hémoglobine > 94% et/ou une PaO₂ entre 80 et 100 mmHg. Il n'existe pas de consensus dans la littérature ni sur le seuil toxique de l'hyperoxémie ni sur la durée d'exposition à l'hyperoxémie. De plus, la tolérance de l'hyperoxémie varie en fonction de l'âge, de la pathologie sous jacente, et des scores de gravité (47).

Les études cliniques sont très hétérogènes. Certains auteurs choisissent un seuil de PaO₂ ≥ 300 mmHg pour définir l'hyperoxémie (9,10,18,49). Ces seuils sont plutôt

utilisés dans les études s'intéressant aux PaO₂ à l'entrée, et non à l'évolution de celle-ci tout au long d'une période de ventilation ou d'hospitalisation. Dans une population de patients pris en charge pour un ACR, Kilgannon et al. ont trouvé une association entre l'élévation de la PaO₂ à l'entrée et la mortalité sans mettre en évidence de seuil toxique mais une augmentation de la mortalité de 6% pour chaque élévation de PaO₂ de 25 mmHg (50).

Le seuil de 120 mmHg a lui aussi déjà été utilisé dans plusieurs études (16,17,47) et semble plus adapté à l'étude de l'oxygénation sur le long terme chez un patient ventilé en réanimation. Le choix d'une valeur seuil à 120mmHg a été donc déterminé en accord avec la littérature et la définition de l'hyperoxémie.

3. Méthode de mesure

La méthode de mesure (la PaO₂ mesurée la plus élevée du jour) comporte également certaines limites. Il s'agit d'une mesure de l'oxygénation sanguine du patient. Elle n'est seulement qu'un reflet approximatif de l'oxygénation tissulaire qui elle, serait la mesure exacte la plus appropriée mais qui n'est pas disponible en routine.

D'autre part, il ne s'agit pas d'une mesure continue mais ponctuelle, ne permettant pas d'évaluer finement les fluctuations de l'oxygénation du patient. Bien que la SpO₂ soit mesurée en continue et utilisée dans certaines études pour définir l'hyperoxémie (SpO₂>98%) (5), elle ne nous a pas semblée suffisamment fiable pour définir précisément l'hyperoxémie. Les troubles vasomoteurs périphériques, les états de bas débit, les artéfacts liés aux mouvements, peuvent altérer la mesure de l'oxymètre de pouls.

Il nous a donc semblé que la mesure répétée de PaO₂ était la technique la plus adaptée aujourd'hui.

Nous avons cependant considéré que l'existence d'une PaO₂ supérieure à 120mmHg au cours d'une journée place ce jour en « hyperoxémie », quelles que soient les valeurs des PaO₂ suivantes ou précédentes dans la journée.

4. Variables non étudiées

Certaines données identifiées par la littérature comme facteurs de risque de PAVM n'ont pas été recueillies. Il s'agit de la technique d'intubation (oro-trachéale versus naso-trachéale), du nombre de réintubations, du nombre de transports et de la voie d'alimentation des patients (entérale versus parentérale) par exemple.

D'autre part, le débat à propos de la vulnérabilité pulmonaire en fonction de l'existence d'une agression respiratoire préexistante resurgit. Le poumon déjà lésé est-il plus susceptible de développer des complications dues à l'hyperoxémie ? Cette interrogation reste débattue par les experts, et la réponse n'est pas encore clairement démontrée (27). Dans notre étude, le lien entre l'existence d'une agression pulmonaire aiguë préexistante, l'exposition à l'hyperoxémie et la survenue de PAVM n'a pas été recherché.

Des études expérimentales (33,34) suggèrent également un rôle aggravant de l'hyperoxémie dans la morbi-mortalité liées aux PAVM, ces travaux n'ont pas été validés chez l'homme et notre étude ne permet pas de répondre à cette question, puisque nous n'avons pas recherché le lien entre la mortalité et l'exposition à l'hyperoxémie chez les patients compliqués d'une PAVM.

3) PERSPECTIVES

1. Réponse à l'hyperoxémie

Bien que les praticiens exerçant en réanimation semblent globalement sensibilisés aux dangers de l'hyperoxémie, plusieurs études ont démontré que la réponse à l'hyperoxémie était insuffisante (5,48), en particulier lorsque la FiO₂ est inférieure à 40%. Il s'agit là d'une perspective de travail intéressante au sein de notre service. En effet, nos patients ventilés ont passé en moyenne 33% de leur temps en hyperoxémie et la réponse à cette hyperoxémie n'a pas été évaluée.

Traditionnellement, la PaO₂ et la SpO₂ sont les cibles physiologiques qui permettent de guider la conduite de la ventilation mécanique chez les patients en réanimation. Dans l'agression pulmonaire aigue, les recommandations communes de l'oxygénation sont basées sur de larges études cliniques suggérant une PaO₂ cible entre 55 et 80 mmHg (associé à des objectifs de volume courant de 6ml/kg de poids et à une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O) (51). L'administration excessive ou insuffisante d'oxygène est préjudiciable pour le patient. Suzuki et al. ont démontré la faisabilité du contrôle précis de l'oxygénothérapie, et n'observent pas d'augmentation de survenue d'évènements indésirables lors de leur étude pilote de faisabilité (52). Il existe déjà des systèmes permettant le contrôle régulier et précis de l'oxygénation des patients sans survenue d'épisode d'hypoxie (ventilateurs avec mode asservis permettant un contrôle automatique de la FiO₂ réglée sur la SpO₂) (53,54). L'évaluation de nos pratiques cliniques pourrait mener à la mise en place de protocoles relatifs au contrôle de l'oxygénothérapie.

2. Hypoxémie permissive

L'hypoxémie permissive est un concept tolérant des PaO₂ et SpO₂ plus basses que la normale dans le but d'éviter les risques liés à l'oxygénothérapie trop élevée. Cependant aucune étude clinique n'a encore prouvé son efficacité ni sa sécurité (55) et bien que le lien de causalité entre hypoxémie et mortalité ne soit pas clairement identifié, celle-ci participe à la défaillance d'organes. Si ce concept n'est pas testé cliniquement, il nécessite une étude robuste avant que son application puisse constituer une alternative fiable (56).

3. Antioxydants

Les conséquences du stress oxydant sont désormais établies. Il est responsable de lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides) et de lésions indirectes lors de la libération des produits cytotoxiques et mutagènes lors de l'oxydation des lipides. Le déséquilibre oxydo-

reducteur des cellules induit une modification de l'expression de nombreux gènes régulant entre autre, la prolifération cellulaire, la fibrose et l'apoptose.

Le débat sur l'utilisation des antioxydants refait donc surface. Devant le lien entre stress oxydant et dysfonctions d'organes en réanimation (57), certaines équipes ont travaillé sur les thérapies antioxydatives mais leur bénéfice n'est pas encore démontré et les résultats sont contradictoires (58,59).

Dans les situations nécessitant une FiO_2 élevée (pneumonies hypoxémiantes ou SDRA), l'effet toxique de l'oxygène local est difficilement mesurable. Certains résultats ont été obtenus in vitro ou dans des études animales en travaillant sur le contrôle des enzymes pro et anti-oxydantes. Chez l'animal principalement, ces études rapportent une diminution de la mortalité des souris traitées par superoxide dismutase en aérosol sur les poumons agressés par l'oxygène (60), ou chez certains fœtus de babouins exposés à 100% de FiO_2 et compliqués d'une dysplasie broncho-pulmonaire (61). La recherche sur le métabolisme de l'oxygène et les radicaux libres doit se poursuivre en ce sens.

4. Etudes en perspective

Une définition claire de l'hyperoxémie basée sur les études cliniques et physiopathologiques permettrait d'uniformiser les études à venir sur la toxicité de l'oxygène.

Par ailleurs, nous avons inclus uniquement les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique après intubation trachéale, ciblant ainsi les PAVM. Les patients admis en réanimation et bénéficiant d'une oxygénothérapie (en dehors d'une ventilation invasive), n'ont pas été étudiés. Pour élargir notre étude, il pourrait être intéressant de considérer tous les patients hospitalisés en réanimation et bénéficiant d'une oxygénothérapie (en ventilation spontanée ou en ventilation mécanique), pour s'affranchir des conséquences directement liées soit à la porte d'entrée des pathogènes (sonde d'intubation), soit aux complications liées aux baro/volo traumatismes sur la survenue des pneumonies nosocomiales associées à l'hyperoxémie.

La confirmation de nos résultats nécessiterait une étude prospective étudiant l'hyperoxémie en réanimation associée à la mesure des marqueurs du stress oxydatif pulmonaire et à la survenue de PAVM.

La mesure du stress oxydatif est cependant délicate car bien que de nombreux marqueurs existent en théorie, leur mesure en pratique est difficile et leur spécificité est médiocre (62). La mesure directe des espèces réactives oxygénées est possible in vitro mais techniquement incompatible avec la prise de sang et le transport jusqu'au laboratoire. Des mesures indirectes sont envisageables mais leur manque de spécificité freine cette pratique. La mesure des dérivés de la peroxydation lipidique semble être la plus appropriée pour mesurer le stress oxydatif brutal même s'il existe de nombreux artefacts. Elle comprend principalement la mesure des hydroperoxydes et aldéhydes dans le sang et la celle du propane et/ou éthane dans les gaz alvéolaires expirés (62).

CONCLUSION

Notre travail rétrospectif et observationnel a permis de mettre en évidence que l'hyperoxémie était un facteur de risque indépendant de survenue de PAVM en réanimation.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude reportant cette association entre l'hyperoxémie artérielle et la survenue de PAVM chez les patients ventilés en réanimation. Il s'agit d'une étude pilote, qui nécessite un travail prospectif associé à des mesures de stress oxydatif pour confirmer ces données.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau 1 : caractéristiques des études récentes sur patients ventilés et l'hyperoxémie selon la méta analyse de Damiani et al. (19)

Table 1

Characteristics of the included studies

Study	Design	Country	Hyperoxia, definition			Comparator group	Outcome measure reported
			PaO ₂ /ABG	Time of assessment	Cutoff value		
Mechanically ventilated ICU patients							
de Jonge <i>et al.</i> 2008 [16]	Retrospective cohort, multicenter	Netherlands	Worst PaO ₂	First 24 hours	≥120 mmHg (upper quintile)	PaO ₂ between 66 and 80 mmHg	In-hospital mortality
Eastwood <i>et al.</i> 2012 [20]	Retrospective cohort, multicenter	Australia, New Zealand	Worst PaO ₂	First 24 hours	>120 mmHg for unadjusted analysis; ≥305 mmHg (upper decile) for adjusted analysis	PaO ₂ <120 mmHg for unadjusted analysis; PaO ₂ between 75 and 85 mmHg for adjusted analysis	In-hospital mortality
Suzuki <i>et al.</i> 2013 [2]	Prospective observational cohort, single-center	Australia	Time-weighted SpO ₂	Whole period of mechanical ventilation	Time-weighted SpO ₂ >98%	Not exposed to hyperoxia	In-hospital mortality
Suzuki <i>et al.</i> 2014 [32]	Prospective before-after, single-center	Australia	<i>Conventional period: oxygenation goals at the discretion of the attending physicians</i>			<i>Conservative period: SpO₂ between 90 and 92%</i>	28-day mortality

Annexe 2 : Schéma 1

Kallet and Matthay (27)

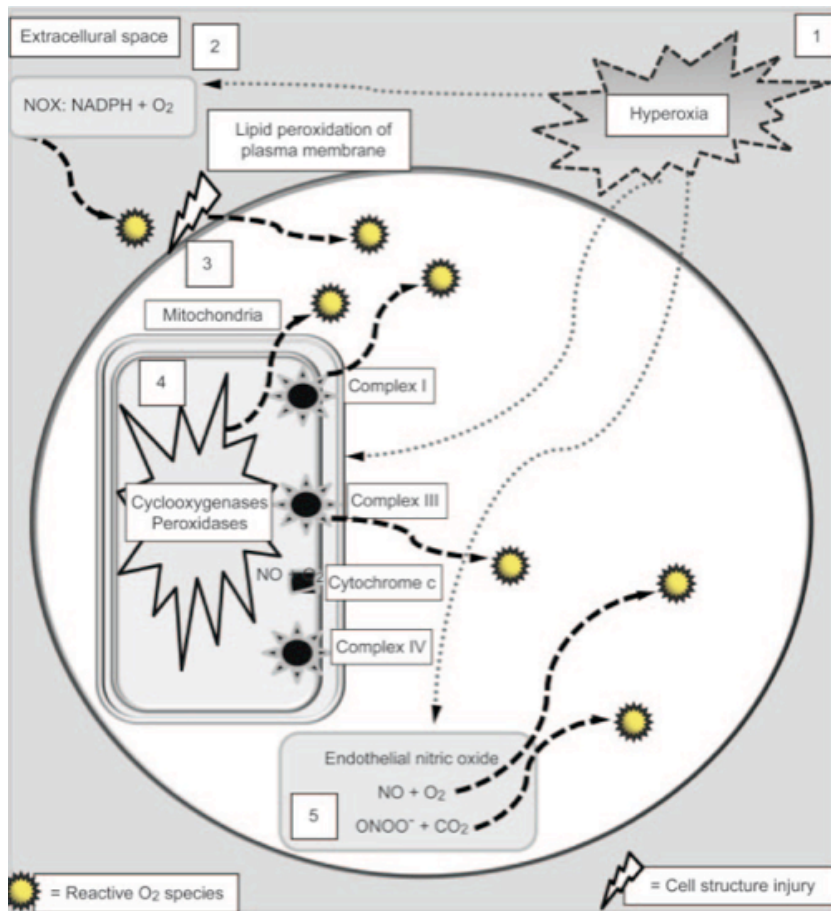


Fig. 1.

Mécanismes initiaux de production de ROS : Premièrement dans la cellule endothéliale du capillaire pulmonaire. 1 : La production de ROS est proportionnelle à la PaO₂ durant l'hyperoxémie. 2 : L'oxygène est réduit en ROS par la NADPH-oxydase (NOX) dans le plasma cellulaire. 3 : Lésions de la membrane lipidique par les ROS et production supplémentaire de ROS. 4 : Les principales sources de production de ROS sont à l'intérieur des mitochondries. Les fuites d'électrons ont lieu à des étapes intermédiaires de transformation d'énergie sur la chaîne (cytochrome complexes protéiques I et III), et augmente proportionnellement avec l'intensité de l'hyperoxie. D'autres sources de ROS sont générées à partir de l'interaction des molécules d'O₂ avec de nombreuses enzymes mitochondriales, y compris cyclooxygénases, peroxydases, lipooxygénase, et le cytochrome P450. 5 : Comme l'endothélium est source riche d'oxyde nitrique (NO), des réactions avec des molécules de O₂ et l'anion superoxyde produisent du dioxyde d'azote (NO₂), une espèce d'azote réactifs, et l'anion peroxydite (ONOO⁻), respectivement. Le peroxydite anion réagit avec le dioxyde de carbone pour former du NO₂ supplémentaire.

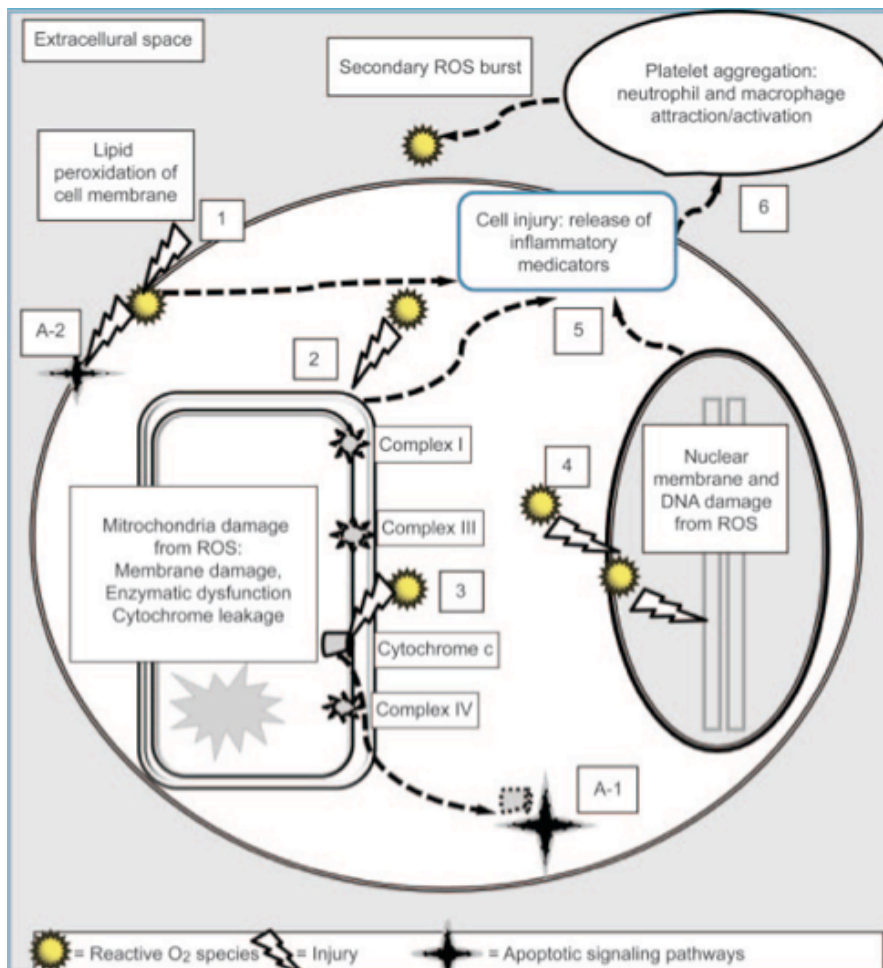


Schéma 2.

Mécanismes régissant l'éclatement secondaire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les voies de la mort cellulaire dans l'hyperoxie.

1: La perte d'intégrité de la membrane plasmique secondaire à la peroxydation lipidique par les ROS. 2: Lésions des membranes mitochondriales par les ROS et désactivation enzymatique et de la chaîne des cytochromes. 3: Il en résulte la libération de cytochrome c dans le cytoplasme. 4: Lésions de la membrane nucléaire par les ROS et fragmentation de l'ADN. 5: production et la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires dans l'espace extracellulaire et la circulation. 6: Attractions et activation des plaquettes, neutrophiles et macrophages, ce qui entraîne une explosion secondaire de ROS à partir de ces cellules inflammatoires.

Résultats directs : nécrose ou mort cellulaire "imprévue". En outre, la libération de cytochrome c dans le cytoplasme (A-1) et lésions de la membrane plasmique (A-2) déclenchent d'autres processus cellulaires qui induisent l'apoptose.

Annexe 4 : Score IGSII

Selon la Société française d'anesthésie-Réanimation

Scores :

Calcul de l'IGS II

Mode d'admission 0	Maladies chroniques 0	Score de Glasgow (aide) 0
Age 0	P. Art. Syst. 0	Fréq. cardiaque 0
Température 0	PaO2/FIO2 (mmHg) Si VM ou CPAP 0	Diurèse (L/24 h) 0
Urée sanguine 0	Leucocytes 0	Kaliémie 0
Natrémie 0	HCO3- 0	Bilirubine (si ictère) 0

(les paramètres sont colligés dans les 24 H suivant l'admission en USI) ([aide pour les définitions](#))

Total IGS II

Annexe 4 : Score LOD

Selon la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR)

Organ System Measures	Increasing Severity/ Decreasing Values			Organ Dysfunction Free	Increasing Severity/ Increasing Values		
	5	3	1	0	1	3	5
Neurologic							
Glasgow Coma Score	3-5	6-8	9-13	14-15
Cardiovascular							
Heart rate, beats/min	<30 or	30-139 and	_ 140 or
Systolic Blood pressure, mm Hg	<40	40-69	70-89	90-239	240-269	_ 270	...
Renal							
Serum urea, mmol/L (g/L) or	<6 (<0.36)	6-9.9 (0.36-0.59)	10-19.9 (0.60-1.19)	_ 20 (_ 1.20)
Serum urea nitrogen, mmol/L (mg/dL)	<6 (<17) and	6-9.9 (17-<28) or	10-19.9 (28-<56) or	_ 20 (_ 56)
Creatinine, μ mol/L (mg/dL)	<106 (<1.20) and	106-140 (1.20-1.59)	_ 141 (_ 1.60)	...
Urine Output, L/d	< 0.5	0.5-0.74	...	0.75-9.99	...	_ 10	...
Pulmonary							
PaO ₂ (mm Hg)/FIO ₂ on MV or CPAP		< 150	_ 150	No ventilation no CPAP
(PaO ₂ [kPa]/FIO ₂)		(<19.9)	(_ 19.9)	no IPAP
Hematologic							
White blood cell count, x 10 ⁹ /L	...	<1.0	1.0-2.4 or	2.5-49.9 and	_ 50.0
Platelets, x10 ⁹ /L	<50	_ 50			
Hepatic							
Bilirubin, μ mol/L (mg/dL)	<34.2 (<2.0) and	_ 34.2 (_ 2.0) or
Prothrombin time, s above standard (% of standard)	(<25 %)	\leq 3 (_ 25 %)	>3

BIBLIOGRAPHIE

1. O'Driscoll BR, Howard LS, Bucknall C, Welham SA, Davison AG, Society O behalf of the BT. British Thoracic Society emergency oxygen audits. *Thorax*. 2011 Aug 1;66(8):734–5.
2. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 May 1;5(4):513–8.
3. Brokalaki H, Matziou V, Zyga S, Kapella M, Tsaras K, Brokalaki E, et al. Omissions and errors during oxygen therapy of hospitalized patients in a large city of Greece. *Intensive Crit Care Nurs Off J Br Assoc Crit Care Nurses*. 2004 Dec;20(6):352–7.
4. Boyle M, Wong J. Prescribing oxygen therapy. An audit of oxygen prescribing practices on medical wards at North Shore Hospital, Auckland, New Zealand. *N Z Med J*. 2006;119(1238):U2080.
5. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: A prospective observational cohort study. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):647–54.
6. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJL, Smulders YM. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(2):313.
7. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):371–7.
8. Iscoe S, Beasley R, Fisher JA. Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(3):305.
9. 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 Jun 2;303(21):2165–71.
10. Janz DR, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Rice TW. Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3135–9.
11. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspää 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 May;69(2):199–206.
12. Ball J, Ranzani OT. Hyperoxia following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2015 Jan 29;41(3):534–6.

13. Young P, Beasley R, Bailey M, Bellomo R, Eastwood GM, Nichol A, et al. The association between early arterial oxygenation and mortality in ventilated patients with acute ischaemic stroke. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2012 Mar;14(1):14–9.
14. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2012 Nov;147(11):1042–6.
15. Kumaria A, Tolia CM. Normobaric hyperoxia therapy for traumatic brain injury and stroke: a review. *Br J Neurosurg*. 2009 Dec;23(6):576–84.
16. De Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156.
17. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, Taori G, Pilcher D, Young P, et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012 Jan;38(1):91–8.
18. 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(2):R90.
19. 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 Lond Engl*. 2014 Dec 23;18(6):711.
20. Helmerhorst HJF, Roos-Blom M-J, van Westerloo DJ, de Jonge E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Metaanalysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med*. 2015 Apr 8;
21. Lumb AB, Nair S. Effects of increased inspired oxygen concentration on tissue oxygenation: theoretical considerations. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Mar;27(3):275–9.
22. Gardès-Albert M. Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. 2008 Feb 20 [cited 2015 May 15]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/87975/resultatrecherche/8>
23. Deby-Dupont G, Deby C, Lamy M. Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. [cited 2015 May 15]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/15837/resultatrecherche/16>
24. Pagano A, Barazzone-Argiroffo C. Alveolar Cell Death in Hyperoxia-Induced Lung Injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Dec 1;1010(1):405–16.
25. Makena PS, Luellen CL, Balazs L, Ghosh MC, Parthasarathi K, Waters CM, et al. Preexposure to hyperoxia causes increased lung injury and epithelial apoptosis in mice ventilated with high tidal volumes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010 Nov;299(5):L711–719.

26. Sinclair SE, Altemeier WA, Matute-Bello G, Chi EY. Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004 Dec;32(12):2496–501.
27. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013 Jan;58(1):123–41.
28. Gore A, Muralidhar M, Espey MG, Degenhardt K, Mantell LL. Hyperoxia sensing: from molecular mechanisms to significance in disease. *J Immunotoxicol.* 2010 Dec;7(4):239–54.
29. Kennedy TP, Nelson S. Hyperoxia, HMGB1, and Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Mar;48(3):269–70.
30. Entezari M, Javdan M, Antoine DJ, Morrow DMP, Sitapara RA, Patel V, et al. Inhibition of extracellular HMGB1 attenuates hyperoxia-induced inflammatory acute lung injury. *Redox Biol.* 2014 Jan 20;2:314–22.
31. Patel VS, Sitapara RA, Gore A, Phan B, Sharma L, Sampat V, et al. High Mobility Group Box-1 mediates hyperoxia-induced impairment of *Pseudomonas aeruginosa* clearance and inflammatory lung injury in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013 Mar;48(3):280–7.
32. Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhão B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med.* 1998 Sep;4(5):300–4.
33. Tateda K, Deng JC, Moore TA, Newstead MW, Paine R, Kobayashi N, et al. Hyperoxia mediates acute lung injury and increased lethality in murine *Legionella pneumoniae*: the role of apoptosis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2003 Apr 15;170(8):4209–16.
34. Baleeiro CEO, Wilcoxon SE, Morris SB, Standiford TJ, Paine R. Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2003 Jul 15;171(2):955–63.
35. Paegle RD, Tewari RP, Bernhard WN, Peters E. Microbial flora of the larynx, trachea, and large intestine of the rat after long-term inhalation of 100 per cent oxygen. *Anesthesiology.* 1976 Apr;44(4):287–90.
36. O'Reilly PJ, Hickman-Davis JM, Davis IC, Matalon S. Hyperoxia impairs antibacterial function of macrophages through effects on actin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Apr;28(4):443–50.
37. Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol.* 1974 Oct;242(2):72P.
38. Huang YC, Caminiti SP, Fawcett TA, Moon RE, Fracica PJ, Miller FJ, et al. Natural surfactant and hyperoxic lung injury in primates. I. Physiology and biochemistry. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1994 Mar;76(3):991–1001.

39. Benoît Z, Wicky S, Fischer J-F, Frascarolo P, Chapuis C, Spahn DR, et al. The effect of increased FIO₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1777–1781
40. Lumb AB. Just a little oxygen to breathe as you go off to sleep...is it always a good idea? *Br J Anaesth*. 2007 Dec 1;99(6):769–71.
41. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665–71.
42. Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infection nosocomiales, Institut de Veille Sanitaire. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte Réseau REA-Raisin, France, résultats annexes Ratio standardisé d'infection des pneumopathies liées à l'intubation, 2008-2012. 2014 Oct.
43. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):867–903.
44. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
45. Rello J, Chastre J, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for management of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2011 Feb;26(1):3–10.
46. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S133–154.
47. Itagaki T, Nakano Y, Okuda N, Izawa M, Onodera M, Imanaka H, et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors. *Respir Care*. 2015 Mar;60(3):335–40.
48. De Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia in ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO₂. *Intensive Care Med*. 2011 Jan;37(1):46–51.
49. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2014 Feb;42(2):387–96.
50. Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, Dellinger RP, Milcarek B, Hunter K, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2717–22.
51. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301–8.

52. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med*. 2014 Jun;42(6):1414–22.
53. Arnal J-M, Wysocki M, Novotni D, Demory D, Lopez R, Donati S, et al. Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV®) in sedated ICU patients with acute respiratory failure: a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med*. 2012 May;38(5):781–7.
54. Lellouche F, L'her E. Automated oxygen flow titration to maintain constant oxygenation. *Respir Care*. 2012 Aug;57(8):1254–62.
55. Gilbert-Kawai ET, Mitchell K, Martin D, Carlisle J, Grocott MPW. Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD009931.
56. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):423–32.
57. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1048–52.
58. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1489–97.
59. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(2):R66.
60. Yen C-C, Lai Y-W, Chen H-L, Lai C-W, Lin C-Y, Chen W, et al. Aerosolized Human Extracellular Superoxide Dismutase Prevents Hyperoxia-Induced Lung Injury. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Oct 26 [cited 2015 May 4];6(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202580/>
61. Chang L-YL, Subramaniam M, Yoder BA, Day BJ, Ellison MC, Sunday ME, et al. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1;167(1):57–64.
62. Favier A. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1997 Feb 24;55(1):9–16.

AUTEUR : SIX Sophie

Date de Soutenance : 12 juin 2015

Titre de la Thèse : *Impact de l'hyperoxémie sur la survenue des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique*

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : oxygénothérapie, hyperoxémie, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, réanimation

Contexte : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en réanimation sont un enjeu majeur de Santé publique. La morbidité-mortalité dont elles sont responsables est importante. La compréhension de la physiopathologie de l'hyperoxémie dans le poumon a progressé : dérivés réactifs de l'oxygène, atélectasies, altération des macrophages alvéolaires, sont les prérequis du développement des infections pulmonaires. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'hyperoxémie sur la survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

Matériel et méthodes : il s'agissait d'une analyse rétrospective monocentrique observationnelle menée dans un service de réanimation médical de 30 lits sur une durée de 18 mois. Le critère d'inclusion était la nécessité du recours à la ventilation invasive pendant plus de 48 heures. La PAVM était définie par l'apparition d'un nouvel infiltrat radiologique associé à des signes cliniques d'infection respiratoire et à une documentation bactériologique pulmonaire. Les gaz du sang quotidiens ont été analysés et l'hyperoxémie était définie par une $PaO_2 > 120$ mmHg.

Résultats : 503 patients ont été inclus dans l'étude, 141 ont développé une PAVM. Le taux d'incidence était de 14,7 pour 1000 jours de ventilation mécanique. En analyse univariée, les facteurs de risque identifiés étaient : la $PaO_2 > 120$ mmHg à l'initiation de la ventilation mécanique, le nombre de jours passés en hyperoxémie, la durée de sédation et de ventilation mécanique, le traitement par IPP et la transfusion de concentrés de globules rouges. En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants identifiés étaient : le nombre de jours passés en hyperoxémie (OR= 1,1 [1,04-1,2], $p < 0,05$) ; le score IGS II (OR=1.01 [1,002-1,024], $p < 0,05$) ; le traitement par IPP (OR= 1,9 [1,03-1,2], $p < 0,05$) et la transfusion de culots globulaires (OR=1,8 [1,1-2,7], $p < 0,05$). Les patients ayant présentés une PAVM avaient une durée de ventilation mécanique significativement plus longue (30 jours contre 9 jours, $p < 0,005$) ainsi qu'une durée de séjour en réanimation plus longue (34 contre 12 jours, $p < 0,05$). La mortalité était plus importante dans le groupe PAVM (52% versus 32%, $p < 0,05$).

Conclusion : notre étude a permis d'identifier l'hyperoxémie comme facteur de risque indépendant de survenue de PAVM en réanimation.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Raphael FAVORY

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE