

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Protocole de titration de l'oxygène en
réanimation neurochirurgicale de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 2025 à 14h00
au pôle recherche

Par Timothée GALLAIS

JURY

Président :

Monsieur le professeur Eric KIPNIS

Asseseurs :

Madame la doctoresse Natalie DE SA

Monsieur le docteur Fabrice LABBE

Directeur de thèse :

Monsieur le docteur Quentin MONCHICOURT

Avertissement

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

Sigles

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **BPCO** : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- **CaO₂** : Contenu artériel en oxygène
- **CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- **DRO** : Dérivés réactifs de l'oxygène
- **DSC** : Débit sanguin cérébral
- **ECMO** : Oxygenation par membrane extracorporelle (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*)
- **FiO₂** : Fraction inspirée en oxygène
- **mmHg** : Millimètre de mercure (unité de pression)
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **O₂** : Oxygène
- **PaCO₂** : Pression partielle de dioxyde de carbone dans le sang artériel
- **PaO₂** : Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel
- **PAVM** : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- **pH** : Potentiel hydrogène (mesure de l'acidité ou de l'alcalinité)
- **RNC** : Réanimation neurochirurgicale
- **SaO₂** : Saturation artérielle en oxygène
- **SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- **SpO₂** : Saturation pulsée en oxygène
- **USI** : Unité de soins intensifs
- **VM** : Ventilation mécanique
- **VNI** : Ventilation non invasive

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles	3
Sommaire	4
Introduction	7
1 Définitions	7
1.1 Hypoxie	7
1.1.1 Hypoxie hypoxémique	7
1.1.2 Hypoxie anémique	8
1.1.3 Hypoxie par bas débit sanguin	8
1.1.4 Hypoxie histotoxique	8
1.1.5 Hypoxémie	8
1.2 Hyperoxie	8
1.3 Hyperoxémie	9
2 Les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)	9
2.1 Origine et régulation des dérivés réactifs de l'oxygène	9
2.2 Rôle physiologique des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)	10
2.3 Effets délétères du stress oxydant au niveau moléculaire	10
3 Effets néfastes de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie	11
3.1 Toxicité neurologique	11
3.1.1 Hyperoxémie hyperbare	11
3.1.2 Neurotoxicité directe des DRO et apoptose astrocytaire	11
3.1.3 Aggravation du pronostic neurologique des arrêts cardio-respiratoires	12
3.1.4 Accidents vasculaires cérébraux (AVC)	12
3.1.5 Traumatismes crâniens	12
3.1.6 Atteinte neurovasculaire	13
3.2 Aggravation de défaillances d'organe préexistantes	13
3.2.1 Défaillances multiviscérales	13
3.2.2 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	13
3.2.3 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	13
3.2.4 Delirium post-opératoire	13
3.2.5 Pré-éclampsie et pronostic périnatal	13

3.2.6	Syndromes inflammatoires.....	14
3.2.7	Coronaropathie.....	14
3.2.8	Augmentation de l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).....	14
4	Diagnostic de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie en pratique clinique.....	14
4.1	PaO ₂	15
4.2	SaO ₂	15
4.3	CaO ₂	15
5	Gestion de l'oxygène en réanimation.....	16
6	Recherches et démarches entreprises	16
Partie II : Démarche de prévention de de l'hyperoxie entreprise dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.....		
1	Sensibilisation du personnel aux effets néfastes de l'hyperoxie.....	18
1.1	Réunions d'information	18
1.2	Contenu des réunions.....	18
1.2.1	Résumé des données scientifiques.....	18
1.2.2	Recommandations sur la gestion de l'oxygénothérapie.....	18
1.2.3	Communication supplémentaire.....	19
1.2.4	Protocoles de titration de l'oxygène	19
2	Elaboration des protocoles de titration de l'oxygène	19
2.1	Protocole de service	19
2.2	Détails du protocole	19
2.3	Originalité de la démarche.....	19
2.4	Format des protocoles	20
2.5	Techniques d'administration de l'oxygène	20
3	Mise en application des protocoles.....	21
Partie III : Etude de l'impact d'un protocole de titration de l'oxygène sur l'incidence de l'hyperoxie en réanimation neurochirurgicale (Etude IPTOHRNC).....		
1	Hypothèses de la recherche et résultats attendus.....	22
2	Matériels et méthodes.....	22
2.1	Design de l'étude	22
2.2	Définitions	23
2.2.1	Hyperoxie	23
2.2.2	Patients et données.....	23
2.3	Analyse des données.....	23
2.4	Analyses statistiques	23

2.5	Cadre légal.....	24
3	Résultats	24
3.1	Données recueillies.....	24
3.2	Analyse des données.....	25
3.2.1	Analyse du nombre d'épisodes de SpO ₂ > 98 %	25
3.2.2	Analyse du taux d'hyperoxie parmi les épisodes de SpO ₂ > 98 %	25
3.2.3	Analyse descriptive de la distribution des saturations et de l'hyperoxie.....	27
3.2.4	Synthèse globale des analyses.....	27
4	Discussion.....	28
4.1	Principaux résultats.....	28
4.2	Discussion des résultats	28
4.2.1	Application des protocoles dans le service	28
4.2.2	Methodologie de l'étude	28
4.2.3	Comparabilité des groupes avant/après.....	28
4.2.4	Comparabilité avec les autres services.....	29
4.3	Perspectives / significativité clinique	29
	Partie IV : Conclusion.....	30
	Liste des figures	31
	Références.....	32

Introduction

Chez les patients de réanimation, les effets néfastes d'une réduction de la disponibilité en oxygène (O_2) sont bien connus et redoutés, tandis que les effets négatifs potentiels d'un excès d' O_2 au niveau tissulaire sont rarement pris en compte. En effet, l'administration supplémentaire d' O_2 est l'une des thérapies les plus fréquemment appliquées [1] et les valeurs supranormales de la pression artérielle en O_2 (PaO_2) sont souvent tolérées chez les patients admis en unités de soins intensifs (USI), probablement car perçues comme une sécurité contre l'hypoxémie [2,3]. Une bonne partie des patients d'USI risque donc d'être exposée à une administration excessive d' O_2 [4].

Au cours de l'évolution des espèces, avec la concentration d' O_2 augmentant progressivement dans l'atmosphère, la pression évolutive a favorisé les formes de vie capables de survivre à la toxicité de l' O_2 , conduisant finalement au développement des mitochondries, des organismes eucaryotes et de la vie aérobie pluricellulaire [5]. Le paradoxe de la molécule d' O_2 réside dans sa capacité à exercer des effets délétères sur les formes de vie mêmes pour lesquelles elle est devenue un composant essentiel de la production d'énergie [6]. Des preuves croissantes montrent que l'exposition à l'hyperoxémie pendant une maladie critique est associée à un plus mauvais pronostic [7,8] et qu'une thérapie conservatrice en O_2 visant à éviter une exposition substantielle à l'hyperoxie peut être avantageuse [9].

1 Définitions

Les anomalies de quantité d'oxygène dans le corps peuvent être causées par un apport insuffisant ou excessif.

1.1 Hypoxie

L'hypoxie survient lorsque les apports en oxygène sont insuffisants pour satisfaire les besoins en oxygène d'un compartiment spécifique de l'organisme. Elle peut être classée en quatre causes principales :

- Hypoxémique
- Anémique
- Stagnante
- Histotoxique

L'oxygénothérapie peut uniquement corriger l'hypoxie hypoxémique. Pour les autres types d'hypoxie, des méthodes alternatives doivent être envisagées pour améliorer l'apport d'oxygène aux tissus.

1.1.1 Hypoxie hypoxémique

Une hypoxie hypoxémique se produit lorsque les apports en oxygène ne sont pas suffisants pour maintenir un taux d'oxygène sanguin compatible avec un métabolisme physiologique [10–17]. Ce phénomène peut survenir naturellement en altitude, lors de shunts intracardiaques droit/gauche, en cas de discordance ventilation/perfusion,

d'hypoventilation alvéolaire ou d'altération de la diffusion au niveau de la membrane alvéolo-capillaire.

L'insuffisance respiratoire de type 1, définie par une PaO₂ inférieure à 60 mmHg, correspondant à une SaO₂ d'environ 90 % dans des conditions physiologiques de température corporelle, de pH sanguin et de pCO₂, constitue l'exemple le plus courant d'hypoxie hypoxémique en pratique clinique [18].

1.1.2 Hypoxie anémique

L'hypoxie anémique se produit quand il y a moins d'hémoglobine disponible pour transporter l'oxygène. Même si le patient peut avoir une PaO₂ normale (pas d'hypoxémie), il peut y avoir moins d'oxygène dans le sang, ce qui peut causer une hypoxie au niveau des tissus [19]. L'empoisonnement au monoxyde de carbone peut aussi causer une hypoxie anémique en empêchant l'hémoglobine de se lier à l'oxygène, ce qui réduit sa capacité à transporter l'oxygène [20].

1.1.3 Hypoxie par bas débit sanguin

L'hypoxie par bas débit arrive quand il y a un faible niveau d'oxygène dans les tissus à cause d'un flux sanguin insuffisant (soit globalement soit localement). Cette situation peut se produire dans tous les cas où le flux sanguin est ralenti ou bloqué, comme par exemple dans la vasoconstriction sévère, un bas débit cardiaque, une thrombose ou une sténose vasculaire [21].

1.1.4 Hypoxie histotoxique

L'hypoxie histotoxique se produit quand les tissus ne peuvent pas utiliser l'oxygène à cause d'un problème avec le métabolisme cellulaire aérobie. Un exemple connu est l'empoisonnement au cyanure qui perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale. De plus, des recherches montrent que des anomalies avec les mitochondries peuvent causer une altération du métabolisme aérobie pendant le sepsis, même si l'apport d'oxygène est suffisant. On appelle cela la « dysoxie cytopathique » [22].

1.1.5 Hypoxémie

L'hypoxémie signifie qu'il y a une faible quantité d'oxygène dans le sang. Chez l'adulte, le seuil pour diagnostiquer l'hypoxémie dépend de l'âge et des autres maladies présentes. Donc, le seuil exact qui permet de caractériser un patient hypoxémique peut varier. La plupart des experts disent que l'hypoxémie correspond à une PaO₂ <60 mmHg [23–26]. Il n'y a pas de risque connu de dommages tissulaires hypoxiques au-dessus de ce niveau [27,28].

Cette définition est similaire à celle de l'hypoxie hypoxémique et ne reflète pas vraiment la quantité totale d'oxygène dans le sang, car elle ne considère que l'oxygène dissout dans le sang et non l'oxygène lié à l'hémoglobine. Donc, selon cette définition, une hypoxie anémique pourrait exister sans qu'il y ait d'hypoxémie.

1.2 Hyperoxie

L'hyperoxie se produit quand il y a un apport excessif d'oxygène, ce qui entraîne une hyperoxémie. Contrairement à l'hypoxie, l'hyperoxie est toujours causée par une administration excessive d'oxygène.

La définition de l'hyperoxie la plus souvent mentionnée dans la littérature est celle des guidelines de la British Thoracic Society [29]. Selon eux, chez un patient en bonne santé, l'hyperoxie correspond à une SpO₂ supérieure à 98% (ou supérieure à 92% chez les patients atteints de BPCO) lorsqu'ils reçoivent de l'oxygène supplémentaire. Cependant, ces mêmes guidelines précisent que la littérature ne propose pas de définition consensuelle de l'hyperoxie. Par exemple, les guidelines du British Medical Journal de 2018 recommandent des objectifs de SpO₂ entre 92% et 96%, sans faire de distinction entre les patients BPCO et les autres [30].

Ainsi, en 2025, il n'existe pas de définition consensuelle de l'hyperoxie.

1.3 Hyperoxémie

L'hyperoxémie signifie qu'il y a une quantité excessive d'oxygène dans le sang. Dans la littérature, elle est généralement définie par une PaO₂ supérieure à 100 mmHg [31,32]. On considère que l'hyperoxémie est modérée lorsque la PaO₂ est entre 100 et 200 mmHg, et sévère si elle dépasse 200 mmHg [33].

Des études qui examinent les effets de l'hyperoxémie utilisent souvent la PaO₂ [33]. Le seuil diagnostique varie généralement entre 100 et 120 mmHg, bien que cela puisse différer selon les études [34]. L'hyperoxémie est causée uniquement par une hyperoxie et/ou une hyperventilation et se produit chez 22% à 50% des patients sous ventilation mécanique en réanimation [29].

Souvent, la définition de l'hyperoxémie est confondue avec celle de l'hyperoxie dans la littérature en raison d'un abus de langage, d'erreurs de traduction ou de simplifications physiopathologiques. Un problème similaire à celui de la définition de l'hypoxémie se pose : la quantité d'oxygène est mesurée par le taux d'oxygène dissout dans le sang, sans tenir compte de l'oxygène lié à l'hémoglobine.

2 Les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)

2.1 Origine et régulation des dérivés réactifs de l'oxygène

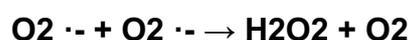
La majeure partie de l'oxygène que nous respirons subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons), conduisant à la production d'eau. Cette réaction est catalysée par la cytochrome oxydase, présente dans la mitochondrie [35].



Cette chaîne de transport peut laisser fuir une certaine proportion d'électrons qui vont réduire l'oxygène, mais en partie seulement. C'est ainsi qu'environ 2 % de l'oxygène subit une réduction monoélectronique (addition d'un seul électron), conduisant à la formation de l'**ion superoxyde O₂ ·-**, qui est à l'origine de la majorité des dérivés réactifs de l'oxygène.

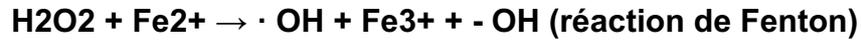


L'ion superoxyde est maintenu à un niveau de concentration assez bas par des enzymes appelées superoxyde dismutases qui catalysent sa disparition par dismutation.



Le **peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)** n'est pas lui-même un radical libre mais une molécule (ayant tous ses électrons périphériques appariés).

Le peroxyde d'hydrogène est un intermédiaire réduit de l'oxygène qui est relativement toxique. La majeure partie de sa toxicité provient de sa capacité à générer le **radical hydroxyle ·OH** en présence de cations métalliques tels que Fe²⁺ (réaction de Fenton) ou Cu⁺.



Le radical hydroxyle est particulièrement délétère vis-à-vis des matériaux biologiques.

D'un point de vue formel, la réduction de l'oxygène en eau nécessite donc l'apport de 4 électrons qui peuvent s'additionner successivement sur l'O₂, en conduisant aux intermédiaires respectifs :

O₂⁻ (ion superoxyde), H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène) et ·OH (radical hydroxyle)

Ces intermédiaires sont les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO).

Dans certaines conditions, il apparaît un déséquilibre provoqué par une production exagérée de radicaux libres et/ou par une diminution des systèmes de défense (enzymatiques et non enzymatiques).

Un tel déséquilibre entre systèmes producteurs de DRO et systèmes de défense caractérise l'état de stress oxydatif.

Le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies, y compris le cancer, l'asthme, l'hypertension pulmonaire, la rétinopathie, les maladies inflammatoires chroniques, des troubles du système nerveux central, de nombreux troubles liés au vieillissement, etc...[6]

L'excès d'oxygène administré au patient va augmenter la production des dérivés réactifs de l'oxygène.

Normalement, l'organisme possède des systèmes enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) qui neutralisent les DRO. Mais l'excès d'oxygène et donc de DRO peut dépasser ces mécanismes de défense.

2.2 Rôle physiologique des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)

Les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) jouent un rôle fondamental dans divers processus physiologiques [36–38]. Ils interviennent comme molécules de signalisation dans de nombreux mécanismes cellulaires et participent à la modulation de la réponse immunitaire. De plus, ils régulent des processus métaboliques essentiels, tels que l'autophagie et la signalisation inflammatoire. Leur implication est également déterminante dans le fonctionnement mitochondrial. Enfin, les DRO contribuent à la fonction reproductive, des niveaux physiologiques étant indispensables à la maturation et à la capacitation des spermatozoïdes [39].

2.3 Effets délétères du stress oxydant au niveau moléculaire

Les radicaux hydroxyles sont les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) les plus toxiques dans le cadre du stress oxydant. Extrêmement réactifs, ils ciblent tous les composants biologiques, notamment l'ADN, les protéines et les lipides. Leur action repose sur trois mécanismes principaux : l'arrachement d'un électron, l'extraction d'un atome d'hydrogène d'un substrat organique et l'addition sur les doubles liaisons. Dans l'ADN,

ils interagissent avec les bases nucléiques en s'additionnant aux doubles liaisons, tandis que dans les membranes cellulaires, ils réagissent avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides et des lipoprotéines. Les protéines ne sont pas épargnées, leurs acides aminés constitutifs étant particulièrement vulnérables à leur attaque. Ces radicaux hydroxyles jouent un rôle majeur dans les effets néfastes de l'hyperoxémie, en raison de leur production excessive induite par une administration trop importante d'oxygène. Leur accumulation entraîne des dommages aux lipides membranaires, aux protéines et à l'ADN, favorisant ainsi l'apoptose ou la nécrose cellulaire [40].

3 Effets néfastes de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie

L'hyperoxie et l'hyperoxémie ont toutes deux des effets toxiques qui augmentent ensemble la morbi-mortalité chez les patients exposés [8,32,41–57], y compris chez les enfants [58].

3.1 Toxicité neurologique

3.1.1 Hyperoxémie hyperbare

L'hyperoxémie peut avoir des effets toxiques sur le système nerveux central, connus sous le nom d'effet Paul-Bert dans le cadre de l'oxygénothérapie hyperbare [59]. La manifestation la plus spectaculaire de cette toxicité est la crise convulsive tonico-clonique généralisée [60,61]. Cependant, cette toxicité nécessite de respirer de l'O₂ pur sous des pressions supra-atmosphériques, ce qui ne se produit que lors d'accidents de plongée ou dans une chambre hyperbare.

Ainsi, seules les victimes d'accidents de plongée ou les patients traités par oxygénothérapie hyperbare peuvent présenter ces symptômes. Ceux-ci apparaissent généralement dans les 20 à 30 premières minutes d'une exposition à de l'oxygène pur à une pression ambiante de 3 atmosphères ou plus.

Une revue prospective récente a exploré les mécanismes de la toxicité sur le système nerveux central induite par l'oxygénothérapie hyperbare. Les auteurs suggèrent que l'augmentation de la pression partielle d'oxygène accroît la concentration de DRO dans les tissus, ce qui altère irréversiblement les récepteurs cellulaires et contribue à la toxicité. De plus, une concentration élevée de DRO dans le cerveau réduit l'activité de la glutamate décarboxylase, diminuant ainsi les niveaux de GABA, un neurotransmetteur inhibiteur, ce qui peut favoriser l'apparition de convulsions liées à l'OHB. Les auteurs proposent des stratégies préventives, telles que l'administration d'antioxydants et de pyridoxine, pour atténuer ces effets indésirables[62].

3.1.2 Neurotoxicité directe des DRO et apoptose astrocytaire

Une revue met en évidence l'ambivalence des effets des dérivés réactifs de l'oxygène sur les neurones, et la plasticité synaptique. D'une part, une production normale de DRO est essentielle aux modifications synaptiques. D'autre part, une accumulation excessive entraîne des processus délétères, altérant la plasticité et provoquant des lésions neuronales.

Le stress oxydatif apparaît lorsque les défenses antioxydantes ne parviennent plus à réguler la production de DRO, phénomène lié au déclin synaptique et cognitif lié à

l'âge, ainsi qu'à diverses maladies neurologiques et psychiatriques (Alzheimer, Parkinson, dépression, schizophrénie).[63,64].

Cette toxicité est probablement accentuée en présence d'hyperoxémie, bien que ce point n'ait pas été l'objet de cette revue.

Par ailleurs, l'exposition à l'hyperoxie peut altérer le fonctionnement des canaux ioniques membranaires des astrocytes. Ce dysfonctionnement provoque des perturbations ioniques intracellulaires, ce qui induit l'apoptose des cellules astrocytaires [65].

3.1.3 Aggravation du pronostic neurologique des arrêts cardio-respiratoires

Des observations cliniques et expérimentales, en plus des considérations physiopathologiques théoriques de neurotoxicité de l'oxygène, montrent que le pronostic neurologique est aggravé après un arrêt cardio-respiratoire lorsqu'il y a une hyperoxémie et/ou une hyperoxie dans les heures suivant la réanimation [66–80]. En revanche, ce pronostic est amélioré par une gestion raisonnée de la FiO₂ [81–83].

Une revue récente souligne que les directives actuelles recommandent l'utilisation de l'oxygène à 100% pendant la réanimation cardiopulmonaire après un arrêt cardiaque, mais une hyperoxie prolongée après le retour de la circulation spontanée augmente la morbidité et la mortalité en raison de la surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène, qui peuvent endommager divers organes. Des études menées chez des patients, des volontaires et des animaux démontrent les effets néfastes de l'hyperoxie, conduisant à des dysfonctionnements organiques [84].

3.1.4 Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Une méta-analyse d'études observationnelles met en évidence une corrélation significative entre l'hyperoxémie, et un pronostic neurologique défavorable chez les patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les résultats suggèrent une personnalisation des cibles d'oxygénation en fonction des maladies spécifiques, soulignant l'importance de la surveillance et de l'ajustement des niveaux d'oxygène pour éviter l'hyperoxémie [85].

L'hyperoxémie, dès les premières heures de la prise en charge, s'est révélée délétère chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Certaines études rétrospectives ont des résultats contradictoires [86,87], cependant, une étude prospective a montré que l'oxygénothérapie monitorée était plus bénéfique que l'oxygénothérapie non monitorée [88].

Par ailleurs, dans le cas des hémorragies sous-arachnoïdiennes, deux études rétrospectives ont également observé un pronostic neurologique aggravé chez les patients exposés à l'hyperoxémie en phase aiguë [89][90]. Ces résultats ont été confirmés par une cohorte de patients rémoisés en 2020 [91]. L'effet délétère est, entre autre, attribué à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO).

3.1.5 Traumatismes crâniens

L'hyperoxémie et l'hyperoxie observées dans les 24 premières heures de la prise en charge d'un traumatisé crânien grave se révèlent aussi délétères que l'hypoxémie et l'hypoxie en termes de pronostic fonctionnel et vital [92–99].

Chez les patients traumatisés crâniens graves, des troubles mnésiques et cognitifs ont été corrélés à une hyperoxie durant leur prise en charge [100].

3.1.6 Atteinte neurovasculaire

L'hyperoxémie entraîne une diminution du débit sanguin cérébral (DSC), par vasoconstriction des artères cérébrales, réduisant ainsi paradoxalement l'apport d'oxygène aux tissus cérébraux. Ce mécanisme est lié à la diminution du NO (monoxyde d'azote), un puissant vasodilatateur, qui est inactivé par les DRO produits en excès.[101].

3.2 Aggravation de défaillances d'organe préexistantes

3.2.1 Défaillances multiviscérales

Plusieurs études ont suggéré que l'établissement d'objectifs précis de SpO₂, inférieurs à 100%, pouvait réduire la mortalité, l'apparition de nouvelles défaillances d'organe, et l'aggravation des lésions ayant motivé l'hospitalisation du patient en réanimation [42,102–106].

3.2.2 Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Une étude réalisée chez des patients atteints de SDRA a suggéré une corrélation entre une exposition prolongée à l'hyperoxie et l'évolution défavorable en terme de morbi-mortalité [107].

3.2.3 Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Chez les patients atteints de BPCO, l'hyperoxémie peut provoquer une dépression des centres respiratoires qui contrôlent les mouvements respiratoires, surtout dans le cas de l'insuffisance respiratoire de type 2. Cela peut entraîner divers troubles, allant de l'hypoventilation à l'apnée, pouvant à terme être responsable d'une hypoxie et d'une hypercapnie de gravité variable, jusqu'au coma et/ou à une acidose respiratoire sévère, entraînant dans certains cas le décès du patient [108].

Indépendamment de ce mécanisme, un pronostic moins favorable a été observé chez les patients BPCO bénéficiant d'une ventilation non invasive et soumis à une hyperoxie [52,109]. Des objectifs de SpO₂ plus bas sont recommandés pour les patients atteints de BPCO [110]. Ce principe est à appliquer à tous patients souffrant d'une pathologie respiratoire obstructive hypercapnique.

3.2.4 Delirium post-opératoire

L'exposition per-opératoire à une hyperoxie, dans le cadre de la chirurgie cardiaque, pourrait augmenter la fréquence du delirium post-opératoire chez les personnes âgées [111]. Le delirium post-opératoire étant un processus plurifactorielle, décrit dans d'autres types de chirurgies [112–114], la responsabilité de l'hyperoxie dans ces cas reste à démontrer.

3.2.5 Pré-éclampsie et pronostic périnatal

Le stress oxydatif, affectant la vascularisation placentaire, pourrait être un facteur de risque de pré-éclampsie [115]. Ce stress oxydatif peut également nuire au nouveau-né durant la période périnatale [116].

3.2.6 Syndromes inflammatoires

De manière expérimentale, il a été démontré que l'hyperoxémie influençait la signalisation cellulaire, notamment des mécanismes régulant la réponse inflammatoire et l'apoptose. L'hyperoxémie pourrait ainsi induire, ou au moins favoriser, un état inflammatoire systémique [117–119]. Cette hypothèse a été confirmée dans des modèles animaux [120–122], dans des cas cliniques de patients sous circulation extra-corporelle (ECMO) [123,124] et chez des nouveau-nés prématurés bénéficiant d'une oxygénothérapie [125].

3.2.7 Coronaropathie

Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, l'hyperoxie semble provoquer une perturbation de la vasomotricité artérielle coronaire, entraînant une hétérogénéité de l'oxygénation du myocarde [126]. Chez ces patients, il n'a pas été démontré de bénéfice de l'hyperoxie [127].

3.2.8 Augmentation de l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

Il a été démontré que les lésions induites par l'hyperoxie sur le tractus respiratoire, telles que l'inflammation du parenchyme pulmonaire, la création d'atélectasies, la surproduction de radicaux libres, et l'altération du système immunitaire (y compris l'inactivation de l'activité macrophagique locale) [128–136], créent un terrain favorable à l'apparition de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) [137].

Une récente étude rétrospective a observé une incidence plus élevée de PAVM chez les patients exposés à une hyperoxémie [138].

4 Diagnostic de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie en pratique clinique

Comme l'admet la British Thoracic Society en 2017 sur ces recommandations sur la gestion de l'oxygène en réanimation, la définition de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie demeure complexe et fait encore l'objet de débats [29,139,140].

Dans la pratique clinique, et la littérature, ces définitions reposent principalement sur deux variables clinico-biologiques :

- La SaO_2 (ou sa valeur estimée, la SpO_2) : malgré des possibles biais d'interprétation [167,168].
- La PaO_2 , reflétant directement la pression partielle d'oxygène dans le sang.

La CaO_2 , quant à elle, permet de mesurer la quantité d'oxygène sanguin plus précisément, en prenant en compte à la fois la PaO_2 et la SaO_2 , mais aussi la concentration plasmatique en hémoglobine. Cette variable, plus théorique, est généralement utilisée en recherche fondamentale, et est rarement utilisée en pratique clinique en raison des mesures et calculs supplémentaires qu'elle nécessite [29,165,166].

4.1 PaO₂

Comme décrit précédemment, la PaO₂ représente la quantité d'oxygène dissoute dans le sang. Si l'hématose est fonctionnelle, cette quantité est proportionnelle à la quantité d'oxygène administrée au patient.

La PaO₂ ne représente qu'environ 3% de l'oxygène total présent dans le sang. Cette mesure n'est pas directement corrélée à la CaO₂, car la relation entre l'oxygène dissout et l'oxygène lié à l'hémoglobine dépend de multiples facteurs, pouvant entraîner une discordance entre PaO₂ et SaO₂. Par conséquent, la PaO₂ seule ne permet pas d'estimer de manière fiable la quantité totale d'oxygène dans le sang ni d'extrapoler la SaO₂ correspondante, sans correction tenant compte des variables biologiques influençant ces mesures.

Cependant, lorsque la PaO₂ est rapportée à la FiO₂ (rapport PaO₂/FiO₂), elle permet de mesurer la quantité d'oxygène transférée de l'oxygène inspiré à la circulation sanguine systémique et ainsi d'évaluer la qualité de l'hématose.

Enfin, lorsque que l'hémoglobine est totalement saturée en oxygène, l'oxygène dissout dans le sang peut s'élever si des quantités supplémentaires d'oxygène sont administrées. Cette augmentation supplémentaire indiquant des apports excessifs d'oxygène, cela n'augmente pas significativement la CaO₂ mais expose l'organisme à des niveaux d'oxygène supra-physiologiques. Ainsi, une PaO₂ élevée permet de constater une hyperoxémie.

4.2 SaO₂

La SaO₂ représente la proportion des molécules d'hémoglobine artérielle saturées en oxygène. La quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine, représentant 97% de l'oxygène dans le sang, dépend de la quantité d'hémoglobine présente dans le sang et du pourcentage de saturation de cette hémoglobine.

Par exemple :

- Une saturation à 100% de 5g d'hémoglobine par décilitre de sang représente une quantité d'oxygène moins importante qu'une saturation à 95% de 15g d'hémoglobine par décilitre de sang.
- Pour une même quantité d'oxygène, la saturation de l'hémoglobine sera d'autant plus élevée que la quantité d'hémoglobine sera basse.

Ainsi, en considérant seule la SaO₂, sans tenir compte du taux d'hémoglobine, on peut sous-estimer ou surestimer la quantité réelle d'oxygène dans le sang.

Une SaO₂ à 100% pourrait indiquer une hyperoxie. Au-delà de ce pourcentage, les apports en oxygène sont en effet supérieurs à ceux nécessaires pour saturer totalement l'hémoglobine. Mais sans évaluer les autres paramètres, comme la PaO₂ ou le taux d'hémoglobine sanguin, on ne peut affirmer une hyperoxie.

4.3 CaO₂

Les valeurs de SaO₂ ou de PaO₂ considérées isolément ne permettent donc pas de déterminer précisément la quantité d'oxygène dans le sang, étant donné que l'hémoglobinémie biaise l'évaluation de la teneur en oxygène du sang pour ces paramètres.

La CaO₂ constitue ainsi une solution pour mesurer la teneur sanguine en oxygène, car elle quantifie à la fois l'oxygène dissout dans le sang et l'oxygène lié à l'hémoglobine.

Voici la formule de calcul de la CaO₂ :

$$\text{CaO}_2 = (1.34 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (0.0031 \times \text{PaO}_2)$$

Où :

- Hb = concentration en hémoglobine (g/dL).
- SaO₂ = saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine (%).
- PaO₂ = pression partielle en oxygène dans le sang artériel (mmHg).

Cette formule permet d'obtenir une mesure plus précise de la teneur totale en oxygène du sang.

Cependant, la CaO₂ comporte deux problèmes.

- D'une part, il n'y a pas non plus de norme dans la littérature.
- D'autre part, son utilisation implique des calculs supplémentaires, à partir des résultats des gaz du sang, ce qui est chronophage et source d'erreurs.

5 Gestion de l'oxygène en réanimation

Plusieurs études, aussi bien en réanimation néonatale [141–143] qu'en réanimation adulte [3,56,82,102,144–152], ont suggéré un bénéfice en termes de morbi-mortalité d'une gestion titrée de l'oxygène. La faisabilité de cette titration a également été démontrée [153–157]. Cette stratégie a été expérimentée, entre autre, en chirurgie cardiaque [158].

Les modalités de cette titration, et notamment les seuils à utiliser, restent à définir et pourraient bénéficier de l'apport des nouvelles technologies, notamment de la robotique et de l'intelligence artificielle [159]. Des dispositifs d'automatisation de l'administration d'oxygène existent, et permettent de s'affranchir des erreurs et des négligences humaines [31,160–165]. Cependant, peu de données existent sur le développement et l'application de ce type de gestion de l'oxygène en réanimation [166].

6 Recherches et démarches entreprises

Compte tenu des données de la bibliographie, il nous a semblé pertinent de mettre en place dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille une stratégie de titration de l'oxygène pour prévenir la survenue de l'hyperoxie et de l'hyperoxémie.

La stratégie envisagée s'inspire des approches présentées dans la littérature, basées sur une adaptation de la quantité d'oxygène administrée en fonction de l'état d'oxygénation du patient. Comme discuté précédemment, l'hyperoxémie est toujours consécutive à une hyperoxie. La prévention de l'hyperoxémie se fera donc par la prévention de l'hyperoxie.

Nous avons ensuite cherché à vérifier l'efficacité de notre démarche de prévention en mesurant l'exposition des patients à l'hyperoxie avant et après l'introduction de ces mesures de prévention.

Partie II : Démarche de prévention de de l'hyperoxie entreprise dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille

D'après la littérature citée en introduction, il semblait évident qu'une gestion précise de l'oxygénothérapie pourrait réduire la morbi-mortalité chez les patients en réanimation.

Pour améliorer la manière dont l'oxygène est administré dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, nous avons décidé d'informer le personnel et de mettre en place des protocoles de gestion de l'administration l'oxygène.

1 Sensibilisation du personnel aux effets néfastes de l'hyperoxie

Nous avons sensibilisé le personnel médical et paramédical du service aux effets néfastes de l'hyperoxie, tout en les informant des recommandations existantes concernant la gestion de l'oxygénothérapie.

1.1 Réunions d'information

Pour sensibiliser le personnel et présenter les recommandations, nous avons organisé plusieurs réunions d'information de 30 à 45 minutes. Le nombre de réunions était nécessaire en raison du grand effectif du service et des emplois du temps variés des membres du personnel.

Ces réunions étaient spécifiques au personnel médical ou paramédical, avec des informations adaptées aux besoins de chaque groupe.

1.2 Contenu des réunions

1.2.1 Résumé des données scientifiques

Nous avons présenté un résumé des différentes données scientifiques décrites dans l'introduction concernant les implications physiopathologiques de l'hyperoxie.

1.2.2 Recommandations sur la gestion de l'oxygénothérapie

Nous avons expliqué l'importance de prescrire un intervalle cible de SpO₂ pour limiter l'exposition des patients à l'hypoxie et à l'hyperoxie.

Nous avons présenté les intervalles de SpO₂ recommandés par la British Thoracic Society en 2017 pour la gestion de l'administration d'oxygène en réanimation.

1.2.3 Communication supplémentaire

Pour les membres du personnel absents lors des réunions, nous avons envoyé un courrier électronique contenant les informations et le diaporama de la présentation.

1.2.4 Protocoles de titration de l'oxygène

Pour assurer une application standardisée des recommandations, nous avons mis en place des protocoles de titration de l'oxygène en fonction de la SpO_2 . Ces protocoles permettent de maintenir les niveaux d'oxygène dans les intervalles cibles recommandés, réduisant ainsi les risques d'hypoxie et d'hyperoxie chez les patients.

2 Elaboration des protocoles de titration de l'oxygène

Pour appliquer une titration de l'oxygène dans le service et maintenir les patients dans un intervalle de SpO_2 prédéfini, nous avons rapidement constaté que l'intervention du personnel médical seul ne serait pas suffisante en raison du nombre important de manipulations de la FiO_2 nécessaires. Nous avons donc décidé d'impliquer le personnel infirmier dans ce processus.

2.1 Protocole de service

Pour assurer la participation du personnel infirmier, nous avons encadré la procédure par un protocole de service approuvé par l'ensemble du personnel médical. Ce protocole se basait sur les objectifs de SpO_2 recommandés par la British Thoracic Society en 2017 pour la gestion de l'oxygénothérapie en réanimation.

2.2 Détails du protocole

Objectifs de SpO_2 : Les objectifs de SpO_2 étaient atteints par la modulation de la FiO_2 ou du débit d'oxygène administré, selon le mode d'administration. Cette modulation pouvait être effectuée par le personnel médical ou par le personnel infirmier auquel cette tâche était déléguée.

Justification des seuils : le choix de ces seuils se justifiait par la large documentation démontrant un effet positif de l'application de ces seuils sur la morbi-mortalité des patients de réanimation [29,167].

2.3 Originalité de la démarche

Cette démarche se distingue par deux points originaux :

- Standardisation des objectifs de SpO_2 : les objectifs de SpO_2 étaient standardisés et appliqués à tous les patients du service selon les guidelines de la British Thoracic Society, plutôt que selon des valeurs arbitraires décidées par chaque prescripteur.
- Délégation de la modulation de la FiO_2 : la modulation de la FiO_2 était déléguée au personnel infirmier, augmentant ainsi la réactivité du service.

2.4 Format des protocoles

Les protocoles étaient présentés sous un format imprimé, sous la forme d'affiches présentes dans les chambres, reprenant l'ensemble des protocoles utilisés dans le service. Cela permettait au personnel infirmier de connaître la conduite à tenir sans solliciter systématiquement le personnel médical.

2.5 Techniques d'administration de l'oxygène

L'ensemble des techniques d'administration de l'oxygène utilisées dans le service bénéficiait d'un protocole spécifique. Conformément aux guidelines de la British Thoracic Society, et aux recommandations de la SFAR [168] et de la SRLF [169], les patients bénéficiaient d'objectifs de SpO₂ pré-déterminés [29] (Figure 15 et 16).

Protocole de titration de l'oxygène : VM, VNI, OPTIFLOW	
A chaque tour IDE/ médical	SpO ₂ < 94% : augmenter la FiO ₂ de 5%
	SpO ₂ (94-98)% : pas de modification
	SpO ₂ > 98% : diminuer la FiO ₂ de 5%
Si majoration de la FiO ₂ > 10% sur 4 heures : signaler au médecin	
Rappel : régler les alarmes de SpO ₂ selon les objectifs	
<i>Pourquoi : l'hyperoxie/hyperoxémie augmente le risque de PAVM, d'atélectasie, aggrave le pronostic des traumatisés crâniens, et a une toxicité neurologique, cardiovasculaire, métabolique, hématologique</i>	

Figure 1 - Affiche résumant le protocole de titration de l'oxygène pour la ventilation mécanique, la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie à haut débit (Optiflow®)

Protocole de titration de l'oxygène : oxygénothérapie aux lunettes/ masque simple/masque haute concentration	
A chaque tour IDE/ médical	SpO ₂ < 94% : augmenter le débit de 1l/m
	SpO ₂ (94-98)% : pas de modification
	SpO ₂ > 98% : diminuer le débit 1l/min
<ul style="list-style-type: none">• Lunettes : jusque 6l/min, au delà il faut le signaler au médecin• Masque simple : jusque 8l/min, au delà il faut le signaler au médecin• Masque a haute concentration : jusque 15l/min, au delà il faut le signaler au médecin	
Rappel : régler les alarmes de SpO ₂ selon les objectifs	
<i>Pourquoi : l'hyperoxie/hyperoxémie augmente le risque de PAVM, d'atélectasie, aggrave le pronostic des traumatisés crâniens, et a une toxicité neurologique, cardiovasculaire, métabolique, hématologique</i>	

Figure 2 – Affiche résumant le protocole de titration de l'oxygène pour l'oxygénothérapie aux lunettes

3 Mise en application des protocoles

Les protocoles sont entrés en application dans le service le 1^{er} octobre 2023 avec mise en place des affiches en chambre et début des prescriptions numériques.

Partie III : Etude de l'impact d'un protocole de titration de l'oxygène sur l'incidence de l'hyperoxie en réanimation neurochirurgicale (Etude IPTOHRNC)

1 Hypothèses de la recherche et résultats attendus

Avant d'évaluer l'impact de notre approche de prévention de l'hyperoxie sur la morbi-mortalité, il nous paraissait essentiel de mesurer, après sensibilisation du personnel et mise en place des protocoles, la réduction effective de l'exposition des patients à l'hyperoxie.

C'est dans cette optique qu'a été conçue l'étude « **Protocole de Titration de l'Oxygène en Réanimation Neurochirurgicale** » (PTORNC). Son objectif principal était de vérifier si une stratégie de titration de l'oxygène, telle que décrite précédemment, permettait de limiter l'exposition des patients à l'hyperoxie.

L'hyperoxie était définie comme une administration excessive d'oxygène, caractérisée par une supplémentation en oxygène chez des patients présentant une SpO₂ strictement supérieure à 98%, seuil au-delà duquel l'administration d'oxygène n'est pas recommandée.

Pour évaluer l'efficacité du protocole, nous avons comparé la proportion de patients en hyperoxie avant et après sa mise en place, en anticipant une diminution significative après l'application du protocole.

2 Matériels et méthodes

2.1 Design de l'étude

Le présent travail de recherche consistait en une étude avant/après rétrospective.

La population étudiée correspondait à l'ensemble des patients hospitalisés dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille comprenant 24 lits de réanimation et 6 lits de surveillance continue neurochirurgicale.

Ainsi, aucun critère d'exclusion n'est à déclarer.

Les données recueillies pour les patients concernaient :

- Le mode d'administration de l'oxygène, enregistré toutes les 3 heures par le personnel paramédical sur le logiciel ICCA.
- La quantité d'oxygène administrée, sous forme de débit ou de FiO_2 , selon le mode d'administration. Également enregistrée toutes les 3 heures en même temps que le mode d'administration, sur le logiciel ICCA.
- La SpO_2 , enregistrée automatiquement sur le logiciel ICCA toutes les heures par le matériel de monitoring. Les SpO_2 retenues sont celles concomitantes à l'enregistrement du mode d'administration de l'oxygène et de la quantité administrée, soit une mesure de SpO_2 toutes les trois heures.
- La durée de séjour du patient était extrapolée du nombre de mesure de SpO_2 effectuées pour le patient considéré.

Les données ont été recueillies chez l'ensemble des patients hospitalisés dans le service au cours de deux périodes de 1 an :

- Une période « Avant » qui précédait l'instauration des protocoles de titration et qui correspondait à la période du 1^{er} octobre 2022 au 1^{er} octobre 2023.
- Une période « Après » qui suivait l'instauration des protocoles de titration additionné d'une période de 31 jours de latence, qui correspondait à la période du 1^{er} octobre 2023 au 1^{er} octobre 2024.

Les données ont été extraites des dossiers médicaux des patients inclus hospitalisés au cours de chacune de ces périodes.

2.2 Définitions

2.2.1 Hyperoxie

La définition de ce terme suit celle de la British Thoracic Society dans ses guidelines de 2017 [29] et celle de nos protocoles de titration de l'oxygène.

L'hyperoxie a donc été définie dans cette étude comme une SpO_2 supérieure strictement à 98% associée à une administration d'oxygène.

Selon cette définition, l'hyperoxie ne pouvait donc survenir qu'en cas d'administration d'oxygène chez les patients présentant une $SpO_2 > 98\%$.

2.2.2 Patients et données

La totalité des mesures de la SpO_2 avant et après l'application des protocoles a été recueillie.

Pour chaque mesure de la SpO_2 recueillie, l'existence ou non d'une administration d'oxygène au moment de la mesure était également récupérée.

2.3 Analyse des données

Nous avons comparé l'ensemble des mesures de la SpO_2 entre les deux groupes pour déterminer une différence de nombre de mesures révélant une hyperoxie.

2.4 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart

type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison du nombre d'épisodes de saturation en oxygène au-dessus de 98% par jour de réanimation avant et après la mise en place du protocole a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression linéaire généralisé de comptage (distribution binomiale négative, fonction de lien log), avec la durée de séjour en réanimation (log-transformée comme variable offset). Les incidences par période (exprimé en termes de nombre d'épisodes par jour de réanimation) et le rapport des incidences (rate ratio) entre les deux périodes estimés par le modèle ont été rapportés avec leurs intervalles de confiance à 95%. Pour les épisodes de saturation en oxygène au-dessus de 98%, nous avons également comparé l'utilisation d'oxygène (hyperoxie) entre les deux périodes par le modèle de régression linéaire généralisé de comptage (distribution binomiale négative, fonction de lien log), avec cette fois ci, le nombre d'épisodes de saturation en oxygène supérieur à 98% (log-transformé) comme variable offset.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

2.5 Cadre légal

L'étude respectait les recommandations d'une étude classée MR-004 (recherche n'impliquant pas la personne humaine).

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Attestation de déclaration d'un traitement informatique : N/Réf : DEC25-068.

3 Résultats

3.1 Données recueillies

L'analyse a porté sur un total de 360 244 épisodes de mesure de la saturation en oxygène (SpO_2), répartis sur deux périodes correspondant à la mise en œuvre du protocole de gestion de l'oxygénothérapie.

La période « Avant » comprenait 176 846 épisodes (49,1 %) et la période « Après » 183 398 épisodes (50,9 %).

Les saturations ont été catégorisées en trois classes : $SpO_2 < 94$ % (hypoxémie), entre 94 et 98 % (zone cible), et > 98 % (sursaturation potentielle).

Sur l'ensemble des données, 7,2 % des épisodes étaient inférieurs à 94 %, 59,8 % se situaient dans la cible, et 33,0 % dépassaient les 98 %.

Concernant spécifiquement les épisodes > 98 %, 39 241 observations ont pu être exploitées après exclusion des données manquantes ($n = 79 579$). Parmi ceux-ci, 49,6 % provenaient de la période 1 et 50,4 % de la période 2, avec respectivement 70,3 % et 73,3 % de ces épisodes qualifiés d'hyperoxie selon les critères retenus.

Ces données fournissent un socle descriptif permettant d'évaluer l'impact du protocole sur la distribution des saturations et la fréquence des épisodes d'hyperoxie.

3.2 Analyse des données

3.2.1 Analyse du nombre d'épisodes de SpO₂ > 98 %

La comparaison du nombre d'épisodes de saturation en oxygène supérieure à 98 % a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative, ajusté sur la durée de séjour en jours.

Sur les 894 séjours, le nombre moyen d'épisodes journaliers > 98 % était de 6,79 pour la période 1 (avant protocole) contre 6,98 pour la période 2 (après protocole).

Le *rate ratio* ajusté entre les deux périodes était de 1,0289 [IC95 % : 0,9342–1,1332], indiquant une légère augmentation du nombre d'épisodes après modification du protocole.

Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,5636$), suggérant un nombre comparable d'épisodes de SpO₂ supérieure à 98 % dans les deux populations.

Population étudiée	894 séjours (1 valeur manquante exclue)
Périodes comparées	Période 1 (avant protocole) vs Période 2 (après protocole)
Variable dépendante	Nombre d'épisodes de SpO ₂ > 98 %
Variable d'ajustement (offset)	Durée de séjour (log transformée, en jours)
Modèle statistique	Régression binomiale négative
Moyenne ajustée (période 1)	6,79 épisodes > 98 % / jour
Moyenne ajustée (période 2)	6,98 épisodes > 98 % / jour
Rate ratio (période 2 vs période 1)	1,0289 [IC95 % : 0,9342 – 1,1332] $p = 0,5636$
Signification statistique	Non significatif

Table 1 - Données utilisées pour l'analyse du nombre d'épisodes de SpO₂ > 98 %

3.2.2 Analyse du taux d'hyperoxie parmi les épisodes de SpO₂ > 98 %

Une seconde analyse a été conduite afin d'évaluer l'évolution du taux d'épisodes d'hyperoxie parmi les épisodes présentant une SpO₂ > 98 %, en utilisant également un modèle de régression binomiale négative, cette fois-ci ajusté sur le nombre total d'épisodes > 98 % par séjour.

L'analyse a porté sur 853 observations valides. Le taux moyen d'épisodes d'hyperoxie était de 21 % pour la période 1 contre 22 % pour la période 2. Le *rate ratio* associé à

la période 2 était de 1,0418 [IC95 % : 0,9181–1,1821], sans différence significative ($p = 0,5255$).

Ces résultats suggèrent que la mise en œuvre du protocole n'a pas significativement modifié la proportion d'épisodes d'hyperoxie au sein des événements de $SpO_2 > 98\%$. L'augmentation observée reste marginale et cliniquement discutable, justifiant une interprétation prudente.

Population étudiée	853 séjours (31 valeurs manquantes exclues)
Périodes comparées	Période 1 (avant protocole) vs Période 2 (après protocole)
Variable dépendante	Nombre d'épisodes d'hyperoxie (parmi les épisodes $> 98\%$)
Variable d'ajustement (offset)	Nombre total d'épisodes $> 98\%$ (log transformé)
Modèle statistique	Régression binomiale négative
Proportion ajustée (période 1)	21 % des épisodes $> 98\%$ sont hyperoxiques
Proportion ajustée (période 2)	22 % des épisodes $> 98\%$ sont hyperoxiques
Rate ratio (période 2 vs période 1)	1,0418 [IC95 % : 0,9181 – 1,1821] $p = 0,5255$
Signification statistique	Non significatif

Table 2 - Données utilisées pour l'analyse du taux d'hyperoxie parmi les épisodes $> 98\%$

Période	Épisodes $SpO_2 > 98\%$	Hyperoxie (n, %)	Non-hyperoxie (n, %)
Période 1	19 454	13 683 (70,34 %)	5 771 (29,66 %)
Période 2	19 787	14 504 (73,30 %)	5 283 (26,70 %)
Total	39 241	28 187 (71,83 %)	11 054 (28,17 %)

Table 3 - Hyperoxie parmi les épisodes de $SpO_2 > 98\%$

3.2.3 Analyse descriptive de la distribution des saturations et de l'hyperoxie

L'analyse descriptive de l'ensemble des mesures de SpO₂ (n = 360 244) montre une distribution globalement stable entre les deux périodes.

La proportion d'épisodes de SpO₂ < 94 % (hypoxémie) est passée de 7,56 % en période 1 à 6,87 % en période 2.

Les saturations dans la cible (94–98 %) ont augmenté de 58,88 % à 60,71 %, tandis que la proportion d'épisodes > 98 % (potentiellement hyperoxiques) a légèrement diminué, passant de 33,56 % à 32,43 %.

Parmi les seuls épisodes de SpO₂ > 98 %, la proportion d'épisodes qualifiés d'hyperoxie est passée de 70,34 % en période 1 à 73,30 % en période 2.

Ces données descriptives mettent en évidence une évolution discrète mais cohérente vers une amélioration de la distribution globale des saturations, avec une réduction des extrêmes hypoxiques et hyperoxiques, malgré une augmentation relative de la proportion d'épisodes d'hyperoxie dans les saturations > 98 %. Cela pourrait refléter un effet partiel du protocole sur le contrôle fin de la saturation, mais appelle à une exploration complémentaire, notamment sur les seuils retenus et les déterminants cliniques de ces événements.

Catégorie de saturation SpO ₂	Période 1 (n = 176 846)	Période 2 (n = 183 398)	Total (n = 360 244)
< 94 % (hypoxémie)	13 366 (7,56 %)	12 594 (6,87 %)	25 960 (7,21 %)
94–98 % (zone cible)	104 131 (58,88 %)	111 333 (60,71 %)	215 464 (59,81 %)
> 98 % (sursaturation)	59 349 (33,56 %)	59 471 (32,43 %)	118 820 (32,98 %)

Table 4 - Données descriptives globales sur les saturations

3.2.4 Synthèse globale des analyses

Bien qu'il y ait une tendance à une légère hausse de la proportion d'hyperoxie en période 2, aucune des analyses principales n'est statistiquement significative. Cela suggère que le nouveau protocole n'a pas modifié de manière significative les taux d'épisodes d'administration excessive d'oxygène.

4 Discussion

4.1 Principaux résultats

Dans ce travail, nous avons cherché à déterminer si la mise en place d'un protocole de titration de l'oxygène dans le service de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille permettait de réduire l'exposition à l'hyperoxie.

Nous n'avons pas pu constater de différence significative de l'incidence de l'hyperoxie.

4.2 Discussion des résultats

Ces résultats se montrent décevants puisqu'ils ne révèlent pas de régression significative de l'hyperoxie. Plusieurs raisons à ces résultats peuvent être évoquées.

4.2.1 Application des protocoles dans le service

Comme présenté précédemment, les protocoles de titration de l'oxygène ont été introduits dans le service au cours du mois d'octobre 2023.

Cette application, quoique bien accueillie par le personnel médical et paramédical, a souffert d'une irrégularité de mise en pratique attribuable principalement à un changement dans les habitudes de travail du personnel.

Des tâches nouvelles et techniquement complexes pour le personnel paramédical, telle que la modulation de la FiO₂ sur le ventilateur, jusque-là réservée au personnel médical, ont également pu freiner la bonne mise en pratique des protocoles.

4.2.2 Méthodologie de l'étude

Les points forts de notre étude sont sa simplicité de mise en œuvre tant sur le plan administratif que logistique puisqu'elle n'a consisté *in fine* qu'en un recueil et une analyse de données extraites automatiquement de la base de données de l'hôpital.

Les faiblesses de l'étude sont d'une part celles intrinsèques à une étude avant/après :

- Absence de groupe contrôle
- Effet du temps : certains changements peuvent être dus à des évolutions dans les pratiques, indépendantes du protocole
- Facteurs confondants : de nombreuses variables extérieures peuvent affecter les résultats entre la période "avant" et "après"
- Manque de causalité solide

D'autre part, l'étude est monocentrique, comportant ainsi une extrapolabilité limitée, des biais de sélection, l'influence des pratiques locales, le manque de diversité des patients. La puissance de ce type d'étude est ainsi réduite.

4.2.3 Comparabilité des groupes avant/après

Le service de réanimation neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Lille est un service de réanimation chirurgicale spécialisé.

Les patients hospitalisés y sont jeunes, mono-défaillant neurologique, sans comorbidités mettant en jeu par elle-même le pronostic vital ou aggravant le pronostic neurologique initial, auquel cas le patient ne serait pas hospitalisé en réanimation neurochirurgicale.

La possibilité d'une maladie pulmonaire sous-jacente existe dans les deux groupes mais ne modifiait pas les objectifs de SpO₂ recherchés, étant donné la nécessité dans ce service d'obtenir une bonne oxygénation des tissus cérébraux pour tous les patients.

La sélection des patients, inhérent au fonctionnement du service, a permis une comparabilité optimale entre les groupes, rendant inutile une analyse comparative plus poussée des populations.

4.2.4 Comparabilité avec les autres services

Le service de réanimation neurochirurgicale de Lille, en raison de sa spécialisation, ne permet pas une diversité suffisante dans le recrutement des patients et la gestion de l'oxygène pour que nos résultats puissent être extrapolés à d'autres services, et encore moins généralisés en dehors du contexte de la réanimation.

4.3 Perspectives / significativité clinique

Les protocoles de titration de l'oxygène représentent une approche simple et reproductible pour limiter l'exposition des patients à l'hyperoxie. Cependant, une étude de plus grande envergure, idéalement prospective et interventionnelle, serait nécessaire pour en démontrer pleinement l'efficacité.

On pourrait également envisager une comparaison sur plusieurs périodes, en utilisant une analyse en interruption de série temporelle, afin d'évaluer la mise en application et l'évolution du protocole dans le temps.

L'optimisation de ces protocoles pourrait passer par l'automatisation de l'administration de l'oxygène, permettant un ajustement plus précis et limitant les imprécisions liées aux interventions humaines répétées. Bien que technologiquement réalisable, cette approche se heurte encore à des contraintes commerciales et réglementaires [160–162].

Par ailleurs, une meilleure appropriation de ces protocoles par le personnel médical et paramédical serait essentielle. Cela passerait par un travail de sensibilisation sur leurs principes et objectifs, ainsi que par un retour d'expérience favorisant leur amélioration continue et leur intégration dans la pratique quotidienne.

Il serait également pertinent d'instaurer le protocole bien en amont afin de permettre aux équipes paramédicales de se l'approprier pleinement et d'en assurer une mise en œuvre optimale.

Partie IV : Conclusion

Dans cette étude, nous n'avons pas pu démontrer la faisabilité de notre protocole de prévention de l'hyperoxie chez les patients de la réanimation neurochirurgicale au CHRU de Lille. Toutefois, cette approche pourrait être optimisée grâce à un meilleur accompagnement du personnel soignant et à l'automatisation de la titration de l'oxygène.

Il serait pertinent de mener une étude multicentrique et prospective, après plusieurs mois d'application du protocole dans les différents services, en veillant à une formation approfondie et à une parfaite compréhension du protocole par l'ensemble du personnel paramédical.

Par ailleurs, avec l'essor de l'intelligence artificielle, une étude basée sur la surveillance continue de la SpO₂ et l'ajustement automatisé de l'oxygénothérapie pourrait être envisagée, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge plus précise et personnalisée de l'administration de l'oxygène des patients.

Liste des figures

Figure 1 - Affiche résumant le protocole de titration de l'oxygène pour la ventilation mécanique, la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie à haut débit (Optiflow®)	20
Figure 2 – Affiche résumant le protocole de titration de l'oxygène pour l'oxygénothérapie aux lunettes.....	20

Références

- [1] O'Driscoll BR, Howard LS, Bucknall C, Welham SA, Davison AG, British Thoracic Society. British Thoracic Society emergency oxygen audits. *Thorax* 2011;66:734–5. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200078>.
- [2] 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;28:647–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.03.010>.
- [3] Young PJ, Beasley RW, Capellier G, Eastwood GM, Webb SAR, ANZICS Clinical Trials Group and the George Institute for Global Health. Oxygenation targets, monitoring in the critically ill: a point prevalence study of clinical practice in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 2015;17:202–7.
- [4] Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, Bosman RJ, Juffermans NP, de Jonge E, et al. Self-reported attitudes versus actual practice of oxygen therapy by ICU physicians and nurses. *Ann Intensive Care* 2014;4:23. <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0023-y>.
- [5] Concepts in hypoxia reborn - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727228/> (accessed June 5, 2024).
- [6] Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995;61:1–31. <https://doi.org/10.1042/bss0610001>.
- [7] 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. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0711-x>.
- [8] 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, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med* 2015;43:1508–19. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000998>.
- [9] 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;123:2717–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.001016>.
- [10] Winkler K, Keiding S, Tønnesen K, Tygstrup N. Effect of short lasting hypoxia on the metabolic function of the perfused pig liver. Comparison of ischaemic and hypoxaemic hypoxia. *Eur J Clin Invest* 1986;16:106–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01316.x>.
- [11] Orset C, Parrot S, Sauvinet V, Cottet-Emard J-M, Bérod A, Pequignot J-M, et al. Dopamine transporters are involved in the onset of hypoxia-induced dopamine efflux in striatum as revealed by in vivo microdialysis. *Neurochem Int* 2005;46:623–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.02.005>.

- [12] Lyszczarz J. The effect of environmental temperature on thermoregulatory disturbances caused by hypoxaemic hypoxia in the guinea pig. *Acta Physiol Pol* 1977;28:235–42.
- [13] Racek J, Barcal R, Emmerová M, Hadravský M. [Oxygen transport and utilization in acute hypoxaemic hypoxia corrected by hyperbaric oxygenotherapy]. *Cas Lek Cesk* 1981;120:1117–21.
- [14] Espinoza J, Sebire NJ, McAuliffe F, Krampfl E, Nicolaidis KH. Placental villus morphology in relation to maternal hypoxia at high altitude. *Placenta* 2001;22:606–8. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0696>.
- [15] Esteva S, Panisello P, Casas M, Torrella JR, Pagés T, Viscor G. Morphofunctional responses to anaemia in rat skeletal muscle. *J Anat* 2008;212:836–44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00908.x>.
- [16] Gerilovsky L, Karadimov D, Ianakiev B. Hypoxia reduces the conduction velocity of the excitation along the striated muscles in man. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1991;31:203–8.
- [17] Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Snijders RJ, Felton CV, Vyas S, Campbell S. Relations between the fetal circulation and pituitary-thyroid function. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:1163–7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb15371.x>.
- [18] Shebl E, Burns B. Respiratory Failure. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [19] Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [20] Parmentier-Decrucq E, Mathieu D. [Carbon monoxide poisoning]. *Rev Prat* 2019;69:75–9.
- [21] Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J* 2014;44:495–512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00048514>.
- [22] Fink MP. Cytopathic hypoxia and sepsis: is mitochondrial dysfunction pathophysiologically important or just an epiphenomenon. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2015;16:89–91. <https://doi.org/10.1097/PCC.000000000000299>.
- [23] Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 2001;16:590–8. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009590.x>.
- [24] Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg Chic Ill* 1960 2001;136:1118–23. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.10.1118>.
- [25] Moed BR, Boyd DW, Andring RE. Clinically inapparent hypoxemia after skeletal injury. The use of the pulse oximeter as a screening method. *Clin Orthop* 1993;269–73.

- [26] Considine J. The reliability of clinical indicators of oxygenation: a literature review. *Contemp Nurse* 2005;18:258–67. <https://doi.org/10.5172/conu.18.3.258>.
- [27] Jubran A, Tobin MJ. Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator-dependent patients. *Chest* 1990;97:1420–5. <https://doi.org/10.1378/chest.97.6.1420>.
- [28] Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation--January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part I. European Society of Intensive Care Medicine, the ACCP and the SCCM. *Intensive Care Med* 1994;20:64–79. <https://doi.org/10.1007/BF02425061>.
- [29] O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir Res* 2017;4. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000170>.
- [30] Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH-Y, Güell-Rous M-R, Alhazzani W, Soccac PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k4169. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4169>.
- [31] 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;37:46–51. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2025-z>.
- [32] Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care* 2015;5. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0084-6>.
- [33] Helmerhorst HJF, Arts DL, Schultz MJ, van der Voort PHJ, Abu-Hanna A, de Jonge E, et al. Metrics of Arterial Hyperoxia and Associated Outcomes in Critical Care. *Crit Care Med* 2017;45:187–95. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002084>.
- [34] The Risk of Hyperoxemia in ICU Patients. Much Ado About O₂ | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine n.d. <https://www-atsjournals-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1164/rccm.201909-1751ED> (accessed July 18, 2020).
- [35] Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z. Espèces réactives de l'oxygène n.d.
- [36] Roy J, Galano J-M, Durand T, Le Guennec J-Y, Chung-Yung Lee J. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses. *FASEB J* 2017;31:3729–45. <https://doi.org/10.1096/fj.201700170R>.
- [37] Zuo L, Zhou T, Pannell BK, Ziegler AC, Best TM. Biological and physiological role of reactive oxygen species – the good, the bad and the ugly. *Acta Physiol* 2015;214:329–48. <https://doi.org/10.1111/apha.12515>.
- [38] Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling | *Circulation Research* n.d. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401> (accessed March 9, 2025).

- [39] Du Plessis SS, Agarwal A, Halabi J, Tvrda E. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:509–20. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0425-7>.
- [40] Boschi-Muller PS, Faller PP, Fontecave PM, Niviere DV, Reinaud PO. Superoxyde réductase : Mécanisme de transfert d'électrons vers le site actif et rôle de la lysine 48 dans la catalyse 2010.
- [41] Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, Mohr NM, Trzeciak S, Kollef MH, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care* 2018;22. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1926-4>.
- [42] Six S, Rouzé A, Pouly O, Poissy J, Wallet F, Preau S, et al. Impact of hyperoxemia on mortality in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med* 2018;6. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.19>.
- [43] Ramgopal S, Dezfulian C, Hickey RW, Au AK, Venkataraman S, Clark RSB, et al. Association of Severe Hyperoxemia Events and Mortality Among Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open* 2019;2:e199812–e199812. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9812>.
- [44] Hedenstierna G, Meyhoff CS. Oxygen toxicity in major emergency surgery—anything new? *Intensive Care Med* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05787-8>.
- [45] Munshi L, Ferguson ND. Evolving Issues in Oxygen Therapy in Acute Care Medicine. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22029>.
- [46] Schjørring OL, Jensen AKG, Nielsen CG, Ciobotariu A, Perner A, Wetterslev J, et al. Arterial oxygen tensions in mechanically ventilated ICU patients and mortality: a retrospective, multicentre, observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124:420–9. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.12.039>.
- [47] Susta D, Glazachev OS, Zapara MA, Dudnik EN, Samartseva VG. Redox Homeostasis in Humans Exposed to Intermittent Hypoxia–Normoxia and to Intermittent Hypoxia–Hyperoxia. *High Alt Med Biol* 2020;21:45–51. <https://doi.org/10.1089/ham.2019.0059>.
- [48] Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:180–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30046-2).
- [49] Mackle DM, Bailey MJ, Beasley RW, Bellomo R, Bennett VL, Deane AM, et al. Protocol summary and statistical analysis plan for the intensive care unit randomised trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 2018;20:22–32.
- [50] Ferguson ND. Oxygen in the ICU: Too Much of a Good Thing? *JAMA* 2016;316:1553–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13800>.
- [51] Cooper JS, Shah N. Oxygen Toxicity. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [52] Pala Cifci S, Urcan Tapan Y, Turemis Erkul B, Savran Y, Comert B. The Impact of Hyperoxia on Outcome of Patients Treated with Noninvasive Respiratory

- Support. Can Respir J 2020;2020:e3953280. <https://doi.org/10.1155/2020/3953280>.
- [53] Halgas B, Bay C, Neagoe A, Richey K, Hofmann L, Foster K. Association between hyperoxia and mortality in severely burned patients. *Burns* 2020;46:1297–301. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.12.002>.
- [54] Ralston SL, Lonhart JA, Schroeder AR. Too Much of a Good Thing: Hyperoxia and Pediatric Respiratory Illnesses. *Pediatrics* 2020;146. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3343>.
- [55] Stading R, Chu C, Couroucli X, Lingappan K, Moorthy B. Molecular role of cytochrome P4501A enzymes in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol* 2020;20–21:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2020.07.001>.
- [56] Battaglini D, Siwicka Gieroba D, Brunetti I, Patroniti N, Bonatti G, Rocco PRM, et al. Mechanical ventilation in neurocritical care setting: A clinical approach. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.001>.
- [57] Máca J, Káňová M, Kula R, Ševčík P. Hypoxemia/hypoxia and new concepts of oxygen therapy in intensive care. *Vnitr Lek* 2020;66:63–70.
- [58] Pelletier JH, Ramgopal S, Au AK, Clark RSB, Horvat CM. Maximum Pao₂ in the First 72 Hours of Intensive Care Is Associated With Risk-Adjusted Mortality in Pediatric Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *Crit Care Explor* 2020;2:e0186. <https://doi.org/10.1097/CCE.000000000000186>.
- [59] La Bert P. *Pression Barométrique*. Masson. Paris: 1878.
- [60] Moskvina AN, Platonova TPh, Zhilyaev SYu, Alekseeva OS, Nikitina ER, Demchenko IT. Blockade Of γ -Aminobutyric Acid Transporters In Brain Synapses Protects Against Hyperbaric Oxygen-Induced Convulsions. *Neurosci Behav Physiol* 2020;50:505–10. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-00930-1>.
- [61] Bitterman H. Bench-to-bedside review: Oxygen as a drug. *Crit Care* 2009;13:205. <https://doi.org/10.1186/cc7151>.
- [62] Groborz O, Marsalek P, Sefc L. New insights into the mechanisms and prevention of central nervous system oxygen toxicity: A prospective review. *Life Sci* 2025;360:123169. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123169>.
- [63] Martinez-Finley EJ, Gavin CE, Aschner M, Gunter TE. Manganese Neurotoxicity and the Role of Reactive Oxygen Species. *Free Radic Biol Med* 2013;62:65–75. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032>.
- [64] Beckhauser TF, Francis-Oliveira J, De Pasquale R. Reactive Oxygen Species: Physiological and Physiopathological Effects on Synaptic Plasticity. *J Exp Neurosci* 2016;10:23–48. <https://doi.org/10.4137/JEN.S39887>.
- [65] Tian G, Peng K, Bo T, Tian D, Fan J, He Y. Characteristics of electrophysiological changes in the process of astrocytes pyroptosis after hyperoxia exposure. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020;45:759–65. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200029>.
- [66] Roberts Brian W., Kilgannon J. Hope, Hunter Benton R., Puskarich Michael A., Pierce Lisa, Donnino Michael, et al. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability.

- Circulation 2018;137:2114–24.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032054>.
- [67] Hu T, Wang J, Wang S, Li J, Chen B, Zuo F, et al. Effects of the duration of postresuscitation hyperoxic ventilation on neurological outcome and survival in an asphyxial cardiac arrest rat model. *Sci Rep* 2019;9:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52477-y>.
- [68] Gul SS, Cohen SA, Avery KL, Balakrishnan MP, Balu R, Chowdhury MAB, et al. Cardiac arrest: An interdisciplinary review of the literature from 2018. *Resuscitation* 2020;148:66–82. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.12.030>.
- [69] Zhou DW, Li ZM, Zhang SL, Wu L, Li YY, Zhou JX, et al. The optimal peripheral oxygen saturation may be 95–97% for post-cardiac arrest patients: A retrospective observational study. *Am J Emerg Med* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.01.038>.
- [70] Pilcher J, Weatherall M, Shirtcliffe P, Bellomo R, Young P, Beasley R. The effect of hyperoxia following cardiac arrest - A systematic review and meta-analysis of animal trials. *Resuscitation* 2012;83:417–22. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.12.021>.
- [71] 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.707>.
- [72] Peluso L, Belloni I, Calabró L, Dell’Anna AM, Nobile L, Creteur J, et al. Oxygen and carbon dioxide levels in patients after cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;150:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.02.030>.
- [73] Hsu CH, Neumar RW. Post-cardiac Arrest Management. In: Hyzy RC, McSparron J, editors. *Evid.-Based Crit. Care Case Study Approach*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 9–20. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26710-0_2.
- [74] Pescatore R. What to D.O.: A Skeptical but Wise Eye for Cardiac Arrest. *Emerg Med News* 2020;42:12–3. <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000666308.98425.cc>.
- [75] Kim J-S, Kim Y-J, Kim M, Ryoo SM, Sohn CH, Ahn S, et al. The Impact of Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome Following Cardiac Arrest on Neurologic Outcomes. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2020. <https://doi.org/10.1089/ther.2019.0047>.
- [76] Jahanian F, Assadi T, Khatir IG, Tirandaz F. Short Term Survival Rate of Patients after Cardiopulmonary Resuscitation in Hospital Emergency Department: A Narrative Review n.d.:6.
- [77] McGuigan PJ, Shankar-Hari M, Harrison DA, Laffey JG, McAuley DF. The interaction between arterial oxygenation and carbon dioxide and hospital mortality following out of hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2020;24:336. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03039-6>.

- [78] Becker TK, Elmer J. Cardiac Arrest and the Post-arrest Syndrome. In: Shiber JR, Weingart SD, editors. *Emerg. Dep. Crit. Care*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 193–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28794-8_11.
- [79] Ebner F, Riker RR, Haxhija Z, Seder DB, May TL, Ullén S, et al. The association of partial pressures of oxygen and carbon dioxide with neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: an explorative International Cardiac Arrest Registry 2.0 study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2020;28:67. <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00760-7>.
- [80] Yamamoto R, Yoshizawa J. Oxygen administration in patients recovering from cardiac arrest: a narrative review. *J Intensive Care* 2020;8:60. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00477-w>.
- [81] Reardon PM, Hickey M, English SW, Hibbert B, Simard T, Hendin A, et al. Optimizing the Early Resuscitation After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Intensive Care Med* 2019;0885066619873318. <https://doi.org/10.1177/0885066619873318>.
- [82] Omairi AM, Pandey S. Targeted Temperature Management (TTM, Therapeutic Hypothermia). StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- [83] Hirsch KG, Abella BS, Amorim E, Bader MK, Barletta JF, Berg K, et al. Critical Care Management of Patients After Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association and Neurocritical Care Society. *Circulation* 2024;149:e168–200. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001163>.
- [84] Latif RK, Clifford SP, Byrne KR, Maggard B, Chowhan Y, Saleem J, et al. Hyperoxia After Return of Spontaneous Circulation in Cardiac Arrest Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.03.007>.
- [85] Hirunpattarasilp C, Shiina H, Na-Ek N, Attwell D. The Effect of Hyperoxemia on Neurological Outcomes of Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care* 2022;36:1027–43. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01423-w>.
- [86] Dylla L, Adler DH, Abar B, Benesch C, MC Jones C, Kerry O'Banion M, et al. Prehospital Supplemental Oxygen for Acute Stroke – a Retrospective Analysis. *Am J Emerg Med* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.11.002>.
- [87] Akca O, Nichols J, Stewart B, Elliott C, Remmel K, Lenhardt R. Association of Early Oxygenation Levels with Mortality in Acute Ischemic Stroke – A Retrospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104556. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104556>.
- [88] The Role of Hyperoxia During Reperfusion Period in Intra-arterial Therapy for Acute Ischemic Stroke n.d. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2019&index=5&absnum=1591> (accessed October 20, 2019).
- [89] Fukuda S, Koga Y, Fujita M, Suehiro E, Kaneda K, Oda Y, et al. Hyperoxemia during the hyperacute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with delayed cerebral ischemia and poor outcome: a retrospective observational study. *J Neurosurg* 2019;1:1–8. <https://doi.org/10.3171/2019.9.JNS19781>.

- [90] Impact of Hyperoxia and Hypocapnia on Neurological Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Study n.d. <https://new.hindawi.com/journals/ccrp/2019/7584573/> (accessed January 18, 2020).
- [91] Association between Early Hyperoxia and Neurologic Outcome in Patient with High Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage | Insight Medical Publishing n.d. <http://www.jneuro.com/neurology-neuroscience/association-between-early-hyperoxia-and-neurologic-outcome-in-patient-with-high-grade-aneurysmal-subarachnoid-hemorrhage.php?aid=24509> (accessed February 26, 2020).
- [92] 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;147:1042–6. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2012.1560>.
- [93] Guidelines for safe transfer of the brain-injured patient: trauma and stroke, 2019 - Nathanson - 2020 - Anaesthesia - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/pdf/10.1111/anae.14866> (accessed January 18, 2020).
- [94] Hanna K, Hamidi M, Vartanyan P, Henry M, Castanon L, Tang A, et al. Non-neurologic organ dysfunction plays a major role in predicting outcomes in pediatric traumatic brain injury. *J Pediatr Surg* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.051>.
- [95] Ó Briain D, Nickson C, Pilcher DV, Udy AA. Early Hyperoxia in Patients with Traumatic Brain Injury Admitted to Intensive Care in Australia and New Zealand: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Neurocrit Care* 2018;29:443–51. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0553-5>.
- [96] Takala R. Prehospital Guidelines. In: Sundstrøm T, Grände P-O, Luoto T, Rosenlund C, Undén J, Wester KG, editors. *Manag. Sev. Trauma. Brain Inj. Evid. Tricks Pitfalls*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 69–75. https://doi.org/10.1007/978-3-030-39383-0_9.
- [97] Weeden M, Bailey M, Gabbe B, Pilcher D, Bellomo R, Udy A. Functional Outcomes in Patients Admitted to the Intensive Care Unit with Traumatic Brain Injury and Exposed to Hyperoxia: A Retrospective Multicentre Cohort Study. *Neurocrit Care* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01033-y>.
- [98] Lt Col Joseph K Maddry, MC, USAF1, 2, Allyson A. Araña, PhD1, Lauren K. Reeves, MsPH1, Alejandra G. Mora, MS1, Xandria E. Gutierrez1, Crystal A. Perez, BSN, RN1, et al. Patients with traumatic brain injury (TBI) transported by Critical Care Air Transport Teams (CCATT): The influence of altitude and oxygenation during transport. n.d.
- [99] Wettervik TS, Engquist H, Howells T, Lenell S, Rostami E, Hillered L, et al. Arterial Oxygenation in Traumatic Brain Injury—Relation to Cerebral Energy Metabolism, Autoregulation, and Clinical Outcome. *J Intensive Care Med* 2020;0885066620944097. <https://doi.org/10.1177/0885066620944097>.
- [100] Malik H. Post-traumatic seizures and changes in brain oxygen contribute to post-traumatic behavioural deficits. 2020.

- [101] Mattos JD, Campos MO, Rocha MP, Mansur DE, Rocha HNM, Garcia VP, et al. Differential Vasomotor Responses to Isocapnic Hyperoxia: Cerebral vs. Peripheral Circulation. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2019. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00248.2019>.
- [102] Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1583–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11993>.
- [103] Grensemann J, Fuhrmann V, Kluge S. Oxygen Treatment in Intensive Care and Emergency Medicine. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:455–62. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0455>.
- [104] Kim LHY, Chu DK, Alhazzani W. Annals for Hospitalists Inpatient Notes - Rethinking Oxygen Therapy for Hospitalized Patients. *Ann Intern Med* 2019;171:HO2. <https://doi.org/10.7326/M19-2502>.
- [105] Kusunoki M, Umegaki T, Nishimoto K, Anada N, Uba T, Shoji T, et al. 1113: IMPACT OF STRATEGY CHANGES TO PERMISSIVE HYPOXEMIA AND AVOIDING HYPEROXEMIA IN SEPTIC PATIENTS. *Crit Care Med* 2020;48:536. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000643388.29545.5c>.
- [106] Yamamoto R, Fujishima S, Sasaki J, Gando S, Saitoh D, Shiraishi A, et al. Hyperoxemia during resuscitation of trauma patients and increased intensive care unit length of stay: inverse probability of treatment weighting analysis. *World J Emerg Surg WJES* 2021;16:19. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00363-2>.
- [107] Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, Thompson BT, Netzer G, Shanholtz C, et al. Oxygen Exposure Resulting in Arterial Oxygen Tensions Above the Protocol Goal Was Associated With Worse Clinical Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2018;46:517–24. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002886>.
- [108] Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:191–9. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.2.191>.
- [109] Daher A, Dreher M. Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2020;41:529–45. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.014>.
- [110] Davidson C, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. British Thoracic Society/Intensive Care Society Guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000133. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000133>.
- [111] Kupiec A, Adamik B, Forkasiewicz-Gardynik K, Goździk W. Intra-operative hyperoxia and the risk of delirium in elderly patients after cardiac surgery. *Aging* 2020. <https://doi.org/10.18632/aging.103058>.
- [112] Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. POSTOPERATIVE DELIRIUM. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:448–56.

- [113] Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging* 2008;3:351–5.
- [114] Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth* 2020;125:492–504. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.063>.
- [115] San Juan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, Dublán-García O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch Biochem Biophys* 2020;681:108255. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108255>.
- [116] Eller AG. Interventions for Intrapartum Fetal Heart Rate Abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63:635–44. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000552>.
- [117] Luo Q, Zhu J, Zhang Q, Xie J, Yi C, Li T. MicroRNA-486-5p Promotes Acute Lung Injury via Inducing Inflammation and Apoptosis by Targeting OTUD7B. *Inflammation* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01183-3>.
- [118] Cai Z-G, Zhang S-M, Zhang Y, Zhou Y-Y, Wu H-B, Xu X-P. MicroRNAs are dynamically regulated and play an important role in LPS-induced lung injury. *Can J Physiol Pharmacol* 2011;90:37–43. <https://doi.org/10.1139/y11-095>.
- [119] Mitra S, Bagchi A, Dasgupta R. Molecular Level Insight into the Involvement of Heat Shock Proteins in Oxidative-Stress-Mediated Human Diseases. In: Maurya PK, Dua K, editors. *Role Oxidative Stress Pathophysiol. Dis.*, Singapore: Springer; 2020, p. 195–207. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1568-2_12.
- [120] Fujii Y, Tatsumi E, Nakamura F, Oite T. PaO₂ greater than 300 mmHg promotes an inflammatory response during extracorporeal circulation in a rat extracorporeal membrane oxygenation model. *J Thorac Dis* 2020;12:749–57. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.113>.
- [121] Fujii Y. Evaluation of Inflammation Caused by Cardiopulmonary Bypass in a Small Animal Model. *Biology* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/biology9040081>.
- [122] Passmore MR, Ki KK, Chan CHH, Lee T, Bouquet M, Wood ES, et al. The effect of hyperoxia on inflammation and platelet responses in an ex vivo extracorporeal membrane oxygenation circuit. *Artif Organs* 2020. <https://doi.org/10.1111/aor.13771>.
- [123] Roumy A, Liaudet L, Rusca M, Marcucci C, Kirsch M. Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care* 2020;24:212. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02937-z>.
- [124] Ross P, Miller C, Sheldrake J, McGuinness W, Udy A, Burrell A. Hyperoxia in patients with cardiogenic shock after myocardial infarction supported with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Aust Crit Care* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2020.04.154>.
- [125] Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol* 2020;42:451–68. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00803-2>.
- [126] Guensch DP, Fischer K, Yamaji K, Luescher S, Ueki Y, Jung B, et al. Effect of Hyperoxia on Myocardial Oxygenation and Function in Patients With Stable

- Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2020;9. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014739>.
- [127] Gibbs LM, Pham K, Langston S, Stigleman S. Supplemental Oxygen Therapy for Nonhypoxemic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am Fam Physician* 2020;101:687–8.
- [128] Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ, Wieland CW. Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2011;15:235. <https://doi.org/10.1186/cc10437>.
- [129] Penrod KE. Nature of pulmonary damage produced by high oxygen pressures. *J Appl Physiol* 1956;9:1–4. <https://doi.org/10.1152/jappl.1956.9.1.1>.
- [130] Sackner MA. Pulmonary Effects of Oxygen Breathing: A 6-Hour Study in Normal Men. *Ann Intern Med* 1975;82:40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-82-1-40>.
- [131] Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol* 1974;242:72P.
- [132] 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;48:280–7. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0279OC>.
- [133] Morrow DMP, Entezari-Zaher TE, Romashko J, Azghani AO, Javdan M, Ulloa L, et al. Antioxidants preserve macrophage phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* during hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1338–49. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.031>.
- [134] High-dimensional Mass Cytometry Reveals Global Effects of Hyperoxia on Immune System of the Lung n.d. <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2019&index=6&absnum=1391> (accessed October 20, 2019).
- [135] Sutherland MW, Glass M, Nelson J, Lyen Y, Forman HJ. Oxygen toxicity: loss of lung macrophage function without metabolite depletion. *J Free Radic Biol Med* 1985;1:209–14. [https://doi.org/10.1016/0748-5514\(85\)90120-5](https://doi.org/10.1016/0748-5514(85)90120-5).
- [136] Daley L. GM-1111 PRESERVES PHAGOCYtic FUNCTION OF MACROPHAGES EXPOSED TO PROLONGED HYPEROXIA VIA INTERRUPTION OF HMGB1-MEDIATED SIGNALING n.d.:53.
- [137] Jaffal K, Six S, Zerimech F, Nseir S. Relationship between hyperoxemia and ventilator associated pneumonia. *Ann Transl Med* 2017;5. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.10.15>.
- [138] Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2016;20. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1368-4>.
- [139] O’Driscoll BR, Howard LS, Bucknall C, Welham SA, Davison AG, British Thoracic Society. British Thoracic Society emergency oxygen audits. *Thorax* 2011;66:734–5. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200078>.
- [140] SR The SRLF Trial Group, Karavana V, Smith I, Kanellis G, Sigala I, Kinsella T, et al. 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine

- (part 1 of 3): Brussels, Belgium. 21–24 March 2017. *Crit Care* 2017;21:57, s13054-017-1628-y. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1628-y>.
- [141] Stenson B. Oxygen Management in Neonatal Care. In: Boyle EM, Cusack J, editors. *Emerg. Top. Controv. Neonatol.*, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 227–37. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28829-7_13.
- [142] Bachman TE, Iyer NP, Newth CJL, Ross PA, Khemani RG. Thresholds for oximetry alarms and target range in the NICU: an observational assessment based on likely oxygen tension and maturity. *BMC Pediatr* 2020;20:317. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02225-3>.
- [143] Sur A, Paria A. Histogram analysis for bedside respiratory monitoring in not critically ill preterm neonates: a proposal for a new way to look at the monitoring data. *Eur J Pediatr* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03732-2>.
- [144] Carvalho M, Soares M, Machado HS. Paradigms of Oxygen Therapy in Critically Ill Patients. *J Intensive Crit Care* 2016;3. <https://doi.org/10.21767/2471-8505.100062>.
- [145] 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;42:1414–22. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000219>.
- [146] Martin J, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. The Impact of Hyperoxia in the Critically Ill Patient: A Review of the Literature. *Respir Care* 2020. <https://doi.org/10.4187/respcare.07310>.
- [147] Chu DK, Kim LH-Y, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2018;391:1693–705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3).
- [148] Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;193:43–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>.
- [149] Nugent K, Berdine G. Oxygen supplementation targets in patients with acute respiratory failure. *Southwest Respir Crit Care Chron* 2020;8:1–3. <https://doi.org/10.12746/swrccc.v8i34.671>.
- [150] Young P, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with suspected hypoxic ischaemic encephalopathy. *Intensive Care Med* 2020;46:2411–22. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06196-y>.
- [151] Grocott BB, Kashani HH, Maakamedi H, Dutta V, Hiebert B, Rakar M, et al. Oxygen Management During Cardiopulmonary Bypass: A Single-Center, 8-Year Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:100–5. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.029>.
- [152] Tibullo L, Vargas N, Esquinas AM. Oxygen Therapy: Liberal Versus Conservative in Older Patients with COVID Disease. In: Vargas N, Esquinas AM, editors. *Covid-19 Airw. Manag. Vent. Strategy Crit. Ill Older Patients*, Cham:

Springer International Publishing; 2020, p. 135–9. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55621-1_13.

- [153] Young PJ, Mackle DM, Bailey MJ, Beasley RW, Bennett VL, Deane AM, et al. Intensive care unit randomised trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX): results of the pilot phase. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 2017;19:344–54.
- [154] Ramirez KE, Wettstein RW, Cuevas S, Gardner DD, Restrepo RD. Adherence to an Oxygen-Weaning Protocol in Mechanically Ventilated Adults in the Medical ICU. *Respir Care* 2020. <https://doi.org/10.4187/respcare.07432>.
- [155] Grim CC, Helmerhorst HJ, Schultz MJ, Winters T, Voort PH van der, Westerloo DJ van, et al. Changes in Attitudes and Actual Practice of Oxygen Therapy in ICUs after Implementation of a Conservative Oxygenation Guideline. *Respir Care* 2020. <https://doi.org/10.4187/respcare.07527>.
- [156] García-Muro C, Alatorre Jiménez M, Johal V, Marín-Medina A, Kaur R, Esteban Zubero E. Oxygen Therapy: Systems and Indications in the Pediatric and Adult Population 2020;2:188–93. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3949857>.
- [157] Jakkula P. Carbon dioxide, oxygen, and blood pressure after cardiac arrest and resuscitation. Hiilidioksidi-, happi- ja verenpainetasojen merkitys sydänpysähdyksestä elvytetyn potilaan tehohoidossa 2020.
- [158] Topcu AC, Bolukcu A, Ozeren K, Kavasoglu T, Kayacioglu I. Normoxic management of cardiopulmonary bypass reduces myocardial oxidative stress in adult patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 2020:0267659120946733. <https://doi.org/10.1177/0267659120946733>.
- [159] Buell K g., Casey J d., Wang L, Wanderer J p., Self W h., Rice T w., et al. Big Data for Clinical Trials: Automated Collection of SpO2 for a Trial of Oxygen Targets During Mechanical Ventilation. A16 Crit. CARE RCTs RESULTS METHODS FUTURE Dir., American Thoracic Society; 2020, p. A1028–A1028. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A1028.
- [160] Bourassa S, Bouchard P-A, Dauphin M, Lellouche F. Oxygen Conservation Methods With Automated Titration. *Respir Care* 2020. <https://doi.org/10.4187/respcare.07240>.
- [161] Automated Home Oxygen Delivery for Patients with COPD and Respiratory Failure: A New Approach n.d. http://scholar.google.com/scholar_url?url=https://www.mdpi.com/1424-8220/20/4/1178/pdf&hl=en&sa=X&d=6449242574236674817&scisig=AAGBfm19wf-A7PULC3-AEjSVNGnYXrUmtw&nossl=1&oi=scholaralrt&hist=gKBX_jwAAAAJ:3236574017682483838:AAGBfm2Apyu9gDD5yEYR5kr0uHogPKkRng (accessed April 5, 2020).
- [162] Ouanes I, Bouhaouala F, Maatouk S, Lahmar M, Ben Abdallah S, Hammouda Z, et al. Automatic oxygen administration and weaning in patients following mechanical ventilation. *J Crit Care* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.005>.

- [163] Salverda HH, Cramer SJE, Witlox RSGM, Dargaville PA, Pas AB te. Automated oxygen control in preterm infants, how does it work and what to expect: a narrative review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2020. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318918>.
- [164] De Bie AJR, Neto AS, van Meenen DM, Bouwman AR, Roos AN, Lameijer JR, et al. Fully automated postoperative ventilation in cardiac surgery patients: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2020;125:739–49. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.037>.
- [165] Roué J-M, Delpeut J, d’Hennezel A, Tierrie T, Barzic A, L’Her E, et al. Automatic oxygen flow titration in spontaneously breathing children: An open-label randomized controlled pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:3180–8. <https://doi.org/10.1002/ppul.25035>.
- [166] Rackley CR. Monitoring During Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2020;65:832–46. <https://doi.org/10.4187/respcare.07812>.
- [167] Y N, Y W, B L, Z L. The effect of conservative oxygen therapy in reducing mortality in critical care patients: A systematic review and meta analysis 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-17576/v1>.
- [168] Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce (24 premières heures) - La SFAR. Société Fr D’Anesthésie Réanimation 2016. <https://sfar.org/prise-en-charge-des-traumatismes-craniens-graves-a-la-phase-precoce/> (accessed October 7, 2020).
- [169] Prise en charge TC graves à la phase initiale. SRLF n.d. <https://www.srlf.org/referentiels/neurologie-sedation-toxicologie/prise-en-charge-des-traumatismes-craniens-graves-a-la-phase-initiale/> (accessed October 7, 2020).

AUTEUR : Nom : GALLAIS **Prénom :** Timothée

Date de Soutenance : 18/04/2025

Titre de la Thèse : Protocole de titration de l'oxygène en réanimation neurochirurgicale de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie-réanimation

Mots-clés : hyperoxémie, hyperoxie, oxygène, réanimation, titration de l'oxygène

Résumé :

Contexte : Comme l'hypoxémie, l'hyperoxémie constitue un facteur de morbi-mortalité en réanimation. Cette thèse examine d'abord les connaissances actuelles et la physiopathologie de l'hyperoxémie et de ces conséquences. À partir de ce constat, nous avons développé un protocole visant à prévenir ce phénomène. L'étude analyse l'efficacité de ce protocole mise en place dans la réanimation neurochirurgicale de Lille, sur deux périodes d'un an chacune, en comparant les taux d'hyperoxémie entre ces deux périodes.

Matériel et Méthodes : Étude observationnelle avant-après, monocentrique.

L'analyse a porté sur 894 patients, pour un total de 360 244 épisodes de mesure de la saturation en oxygène (SpO₂), répartis sur deux périodes correspondant à la mise en œuvre du protocole de gestion de l'oxygénothérapie. La période « Avant » comprenait 176 846 épisodes (49,1 %) et la période « Après » 183 398 épisodes (50,9 %). Les saturations ont été catégorisées en trois classes : SpO₂ < 94 % (hypoxémie), entre 94 et 98 % (zone cible), et > 98 % (sursaturation potentielle).

Résultats :

- Sur les 894 séjours, le nombre moyen d'épisodes journaliers > 98 % était de 6,79 pour la période 1 (avant protocole) contre 6,98 pour la période 2 (après protocole). Le *rate ratio* ajusté entre les deux périodes était de 1,0289 [IC95% : 0,9342–1,1332] (p = 0,5636).
- Le taux moyen d'épisodes d'hyperoxie était de 21% pour la période 1 contre 22% pour la période 2, ajusté sur le durée de séjour. Le *rate ratio* associé à la période 2 était de 1,0418 [IC95 % : 0,9181–1,1821 (p = 0,5255).

Conclusion : Ces résultats suggèrent que la mise en œuvre du protocole n'a pas significativement modifié la proportion d'épisodes d'hyperoxie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur KIPNIS Eric

Assesseurs : Madame la doctoresse DE SA Natalie

Monsieur le docteur LABBE Fabrice

Directeur : Monsieur le docteur MONCHICOURT Quentin