

# la lettre

le courrier du spécialiste

## DU PNEUMOLOGUE®

### ÉDITORIAL

Le 3<sup>e</sup> Plan national maladies rares  
pour les pneumologues

Pr A. Clement (Paris)

### ONCO-PNEUMOLOGIE

L'immunothérapie  
des cancers du poumon

Dossier coordonné par  
le Pr N. Girard (Paris)

### MISE AU POINT

Données aéropolliniques en France :

les comptes polliniques, influence

de l'homme sur certains pollens

M. Thibaudon, J.P. Besancenot (Brussieu), Dr N. Pham-Thi (Paris)



Société éditrice: EDIMARK SAS

CPPAP: 0923 T 81245 - ISSN: 1292-5977

PÉRIODIQUE DE FORMATION  
EN LANGUE FRANÇAISE

Bimestriel  
Prix du numéro: 41 €

Vol. XXII - n° 2  
Mars-avril 2019

Toute l'actualité  
de votre spécialité sur  
[www.edimark.tv](http://www.edimark.tv)

edimark



→ [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

L'abonnement,  
un engagement fort dans la vie  
de votre discipline page 100

Revue indexée dans la base internationale ICMJE

# L'oxygénothérapie à la phase aiguë de la prise en charge

*Oxygen therapy in the acute care of medical patients*

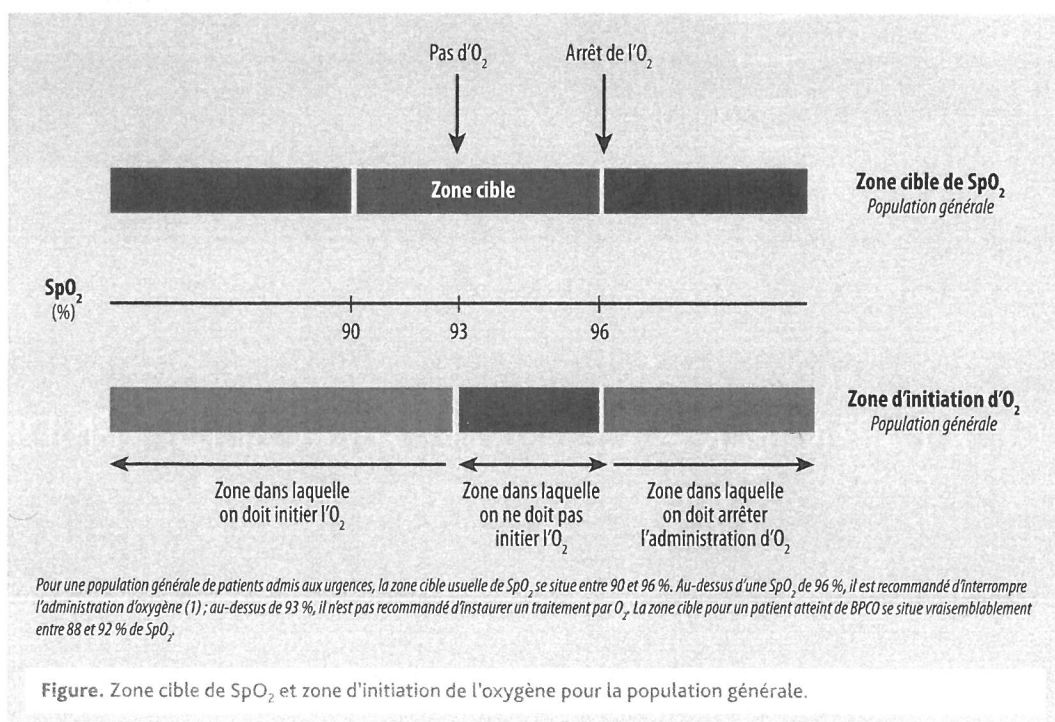
E. L'Her\*, F. Lellouche\*\*

Il est usuel de prescrire de l'oxygène à tout patient présentant une pathologie médicale aiguë sans tenir compte de son niveau d'oxymétrie initial, à l'exception sans doute des patients insuffisants respiratoires. Une revue systématique de la littérature récente a cependant clairement mis en évidence les risques de surmortalité induite par de telles pratiques (1). Pour cette raison, un panel d'experts internationaux a récemment proposé une cible raisonnable de saturation pulsée en oxygène ( $SpO_2$ ) comprise entre 90 et 94 % pour la majorité des patients médicaux (2). Les experts soulignent le niveau de recommandation élevé d'interrompre l'oxygène ( $O_2$ ) en cas de  $SpO_2 \geq 96\%$  et de ne pas initier d' $O_2$  en cas de  $SpO_2 \geq 93\%$ , en particulier chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde (figure).

Nous proposons ci-dessous une revue de la littérature, puis détaillons les bénéfices potentiels d'une automatisation de l'administration d'oxygène en routine clinique.

## Risques généraux de l'hyperoxie sous oxygénothérapie en situation aiguë

Seuls les patients sous oxygénothérapie peuvent être victimes d'hyperoxie ! La toxicité de l'oxygène est évoquée par Lavoisier dès 1796, époque à laquelle il avait montré que des cochons d'Inde sous  $O_2$  développaient une détresse respiratoire aiguë en quelques jours. Lorrain Smith a ensuite clairement démontré cette toxicité pulmonaire



\* Centre de simulation pour l'apprentissage des sciences de la santé (CESIM), hôpital de la Cavale-Blanche, CHU de Brest.

\*\* Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, université Laval, Québec.

## Points forts<sup>++</sup>

L'importance du contrôle de l'oxygénation est démontrée afin de réduire la mortalité des patients à la phase aiguë.

Il faut interrompre l'administration d'oxygène en cas de  $SpO_2 \geq 96\%$  et ne pas l'initier en cas de  $SpO_2 \geq 93\%$ .

L'hypercapnie induite par l'hyperoxie est plus marquée chez les patients atteints de BPCO sévère au cours des exacerbations aiguës.

L'hyperoxie entraîne une réaction inflammatoire et une vasoconstriction coronarienne, cérébrale et microvasculaire.

## Mots-clés

Oxygénothérapie

Urgence

Effets secondaires

Automatisation

directe de l' $O_2$  dans une série d'expériences chez différentes espèces animales en pointant l'importance de la fraction inspirée d' $O_2$  et de la durée d'exposition (3). En 1899, il écrivait "... oxygen which at the tension of the atmosphere stimulates the lung cells to active absorption, at a higher tension acts as an irritant, or pathological stimulant, and produces inflammation".

Les risques de rétinopathie proliférative en néonatalogie ont été décrits dès les années 1940 (4), induisant un changement de pratique en médecine néonatale. Il existe beaucoup de données démontrant une toxicité de l' $O_2$  à la phase aiguë de la prise en charge, en préhospitalier et aux urgences chez les patients en détresse respiratoire (5-7), chez les patients ayant une coronaropathie aiguë (8), au cours des arrêts cardiaques réanimés (9, 10), en péri-opératoire (11-13) et chez les patients en réanimation (14-17). Une méta-analyse récente démontre que l'hyperoxie à la phase aiguë a un impact sur de multiples pathologies (2). L'impact d'une titration manuelle afin de maintenir le patient dans la zone cible de  $SpO_2$  et donc de limiter l'hyperoxie chez des patients transportés en ambulance pour détresse respiratoire aiguë a démontré un impact sur la mortalité, même avec une exposition limitée à moins d'une heure (5). Une étude de cohorte récemment publiée semblait indiquer que, chez les patients intubés aux urgences, une hyperoxie même transitoire avait un impact sur la mortalité hospitalière (18). Une étude randomisée contrôlée récente réalisée aux urgences chez des patients sous oxygène a par ailleurs démontré les bénéfices en termes d'oxygénation avec un meilleur respect des recommandations, un meilleur sevrage de l'oxygène, ainsi qu'un impact sur la durée d'administration de l'oxygène et la durée de séjour hospitalier (19).

## Hypercapnie induite par l'oxygène

L'hypercapnie induite par l'hyperoxie est connue depuis près de 70 ans chez les patients ayant une bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) [20-22], mais la compréhension de

ses mécanismes physiopathologiques ainsi que ses conséquences cliniques sont souvent mal connues ou négligés (23, 24). Dès 1967, Campbell publiait les premières recommandations afin de limiter les risques d'hyperoxie (25). Depuis, d'autres recommandations allant dans le même sens ont été publiées et remises à jour de façon régulière (20). Ces recommandations sont pourtant mal suivies, en particulier dans un contexte d'urgence (7, 26, 27). La démonstration récente d'une surmortalité liée à la suroxygénation pendant la courte période du transport préhospitalier a relancé le débat (5). De même, dans cette population, l'impact négatif de l'acidose respiratoire sur le pronostic a bien été démontré, ainsi que l'importance du contrôle de l'oxygénation (7, 28).

L'hypercapnie induite par l'hyperoxie semble plus marquée chez des patients atteints de BPCO sévère au cours des exacerbations aiguës (21) et semble ne pas être un problème aussi important chez les patients stables (22). Ce qui peut également semer la confusion est que, à la phase aiguë d'une exacerbation, la moitié des patients atteints de BPCO ne vont pas augmenter leur  $PaCO_2$  en réponse à une administration d'oxygène (23). Plusieurs mécanismes sont probablement en jeu pour expliquer cette hypercapnie induite par l'hyperoxie : diminution de la stimulation hypoxémique des centres respiratoires (baisse de la ventilation minute), modification des rapports ventilation/perfusion ou effet Haldane (affinité réduite de l'hémoglobine pour le  $CO_2$  en cas d'hyperoxie), mais la part respective de ces mécanismes reste discutée. Une confusion sur l'origine de la toxicité de l'oxygène persiste également, car ce ne sont pas les débits élevés d'oxygène qui sont dangereux (nécessaires, dans certains cas, chez les patients atteints de BPCO pour maintenir une oxygénation adéquate), mais bien l'hyperoxie.

Cette "peur" de l'oxygène chez les patients atteints de BPCO peut alors entraîner des prescriptions inadéquates (29). Compte tenu de la charge de travail dans les situations d'urgence et de la sous-estimation du problème, les recommandations de prescrire l'oxygène chez les patients atteints de BPCO en fonction de leur niveau de  $SpO_2$  sont en fait mal suivies (24, 30).

## Highlights

» Oxygen maintenance within range has proved to impact patients' outcome.

» Oxygen administration needs to be interrupted in case of  $SpO_2 \geq 96\%$ , and should not be initiated in case of  $SpO_2 > 93\%$ .

» Hyperoxia-induced hypercapnia is more marked in severe COPD patients during acute exacerbations.

» Hyperoxia promotes inflammation and coronary, cerebral and microvascular vasoconstriction.

## Keywords

Oxygen therapy

Emergency care

Adverse events

Automation

## Toxicité vasculaire de l'oxygène

Il existe des données de plus en plus convaincantes sur l'existence d'une toxicité vasculaire directe de l'hyperoxie, en particulier coronarienne et vasculaire cérébrale, cette toxicité à bas bruit pouvant parfois être sévère.

L'hypoxémie au cours de la BPCO est responsable de diverses complications bien connues. Elle peut aussi être responsable d'autres effets cardiaques (ischémie myocardique, tachycardie, etc.), d'autant plus prévisibles, du fait de comorbidités cardiaques fréquentes, chez les patients atteints de BPCO (31-33). La toxicité vasculaire de l'oxygène passe par des mécanismes différents et il est maintenant clair que l'hyperoxie entraîne une réaction inflammatoire, un dysfonctionnement des cellules myocardiques et des fibres musculaires lisses, ainsi qu'une vasoconstriction coronarienne, cérébrale et microvasculaire par le biais d'une diminution du monoxyde d'azote au niveau de l'endothélium, et la production de radicaux libres (ion superoxyde  $O_2^-$ , peroxyde  $H_2O_2$ , radical hydroxyl  $OH^-$ , etc.) [34]. Cet effet délétère de l'hyperoxie sur les vaisseaux est rapide, puisqu'une exposition à 15 minutes d'hyperoxie chez des patients ayant une coronaropathie stable entraîne une réduction du débit coronarien et une augmentation des résistances coronaires de 30 % (35).

Dans une étude clinique, Stub et al. ont démontré que l'administration systématique d' $O_2$  à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde était néfaste en comparaison d'une administration d' $O_2$  raisonnée, uniquement en cas de désaturation en dessous d'une  $SpO_2$  de 94 % (< 8 % des cas) [8]. Dans le groupe recevant l' $O_2$  de façon systématique, les enzymes myocardiques étaient significativement plus élevées et la récurrence d'infarctus était augmentée, de même que les troubles du rythme. La taille de l'infarctus évaluée par IRM était plus importante dans le groupe traité par  $O_2$  (20,3 grammes de tissu infarci versus 13,1;  $p = 0,04$ ). Une étude randomisée contrôlée incluant 1386 patients pris en charge pour une chirurgie abdominale a également démontré un surrisque d'infarctus du myocarde postopératoire dans le groupe hyperoxique (2,2 % versus 0,9 %;  $H = 2,86$  [ $IC_{95}$ : 1,10-7,44]), ainsi qu'une surmortalité (11). Une étude randomisée contrôlée récente d'envergure a comparé l'ajout systématique de débits modérés à l'ajout d' $O_2$  uniquement en cas d'hypoxémie chez des patients à la phase aiguë d'un infarctus, sans toutefois permettre la mise en évidence de différences en termes de pronostic (36).

## Toxicité de l'oxygène au cours des soins aigus et en réanimation

Une première revue systématique a démontré les bénéfices de la normoxie comparée à l'hypoxémie et l'hyperoxie dans plusieurs populations de réanimation en phase aiguë (trauma crânien et accidents vasculaires cérébraux, post-arrêt cardiaque et patients sous ventilation mécanique) [37]. L'hyperoxie était associée à une surmortalité en post-arrêt cardiaque, dans les traumatismes crâniens et au cours des accidents vasculaires cérébraux. Une autre méta-analyse récente démontre également un impact de l'oxygène sur la mortalité au cours de différentes pathologies aiguës (2).

Malgré une pléthore d'études cliniques démontrant depuis plus d'un siècle une toxicité générale de l'oxygène, qui touche la plupart des organes vitaux, et bien qu'il s'agisse d'un des traitements les plus administrés à l'hôpital dans les situations aiguës, l'objectif d'ajustement précis de l'oxygène semble difficile à réaliser (26). L'oxygène reste avant tout considéré comme un "gaz vital", mais son côté sombre semble ignoré ou négligé.

## Ajustement automatisé de l'administration d'oxygène

Si l'ajustement précis des débits d'oxygène est un objectif important à la phase aiguë, le transfert des connaissances à la pratique clinique semble être un échec (24, 38). L'oxygène devrait être considéré comme un médicament et, comme tel, devrait être dosé. La difficulté de ce principe de titration est que le dosage optimal diffère d'un patient à un autre et que, chez le même patient, la réponse à l' $O_2$  varie selon le stade de la maladie (4). Une solution raisonnable afin de pallier ce problème est la titration automatisée de l' $O_2$ , et plusieurs systèmes ont été développés récemment pour tenter de le réaliser (39-42).

Le système Free $O_2$  développé par nos équipes universitaires en France et au Québec régule en boucle fermée toutes les secondes le débit d' $O_2$  administré aux patients en ventilation spontanée par l'intermédiaire de lunettes nasales ou d'un masque, en fonction d'une cible de  $SpO_2$  choisie par le clinicien. L'ajustement du débit est réalisé selon la différence entre l'objectif d'oxygénation et la  $SpO_2$  effective, mesurée en continu. Les débits d'oxygène administrés peuvent varier de 0 à 20 l/min, avec des pas de

réglage de 0,1 l/min. La boucle fermée est associée à de nombreuses règles cliniques, dont l'objectif est d'améliorer la stabilité du système et la sécurité lors de l'utilisation clinique. Ce système permet, en plus de la régulation précise des débits d'O<sub>2</sub>, de surveiller des paramètres cardiorespiratoires importants : la SpO<sub>2</sub>, le débit d'O<sub>2</sub>, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, et même certains paramètres plus complexes de variabilité (42).

L'évaluation clinique de FreeO<sub>2</sub> a été réalisée chez plus de 700 patients inclus dans diverses études randomisées (tableau). L'algorithme a été validé dans un premier temps à travers une étude menée chez des volontaires sains en condition d'hypoxémie induite modérée (42), chez des patients souffrant de BPCO au cours de la marche (43, 44) et au cours des exacerbations aiguës (45), pendant la phase aiguë de l'infarctus (46), aux urgences, chez des patients hypoxémiques ou hypercapniques (19) et en pédiatrie. Une étude multicentrique est en cours auprès de patients après chirurgie abdominale et thoracique (sous presse).

L'étude clinique la plus large ayant évalué FreeO<sub>2</sub> a inclus 187 patients admis aux urgences et recevant de l'oxygène pour détresse respiratoire aiguë (19). Les patients ont été randomisés entre un bras titration automatisée et un bras titration manuelle pendant 3 heures aux urgences. Le pourcentage de

temps dans la zone cible de SpO<sub>2</sub> était de 81 ± 21 % dans le bras FreeO<sub>2</sub> et de 51 ± 30 % dans le bras manuel (p < 0,001). Le pourcentage de temps avec hypoxémie sévère ou hyperoxie était significativement plus bas avec FreeO<sub>2</sub> (p < 0,001). Un sevrage partiel de l'oxygène (plus de 50 % de réduction) était réalisé chez 39 % des patients avec FreeO<sub>2</sub> versus 19 % dans le bras manuel (p = 0,011). Le sevrage complet était réalisé chez 14,1 % des patients dans le bras FreeO<sub>2</sub> versus 4,3 % dans le bras manuel (p < 0,001). La durée totale d'administration de l'oxygène ainsi que la durée de séjour étaient réduites avec FreeO<sub>2</sub> (9,2 ± 6,9 versus 11,1 ± 7,0 ; p = 0,01). Dans une autre étude pilote randomisée contrôlée ayant inclus 50 patients atteints de BPCO et hospitalisés pour une exacerbation aiguë visant à démontrer la faisabilité d'utilisation de FreeO<sub>2</sub> pendant de longues périodes (jusqu'à 15 jours), le maintien des patients dans la cible était de 81 ± 16 % avec FreeO<sub>2</sub> et de 51 ± 20 % avec l'ajustement manuel, avec une durée significativement moindre de désaturation (0,2 versus 2,3 %) et d'hyperoxie (1,4 versus 10,4 %, p > 0,001). La durée d'hospitalisation était de 5,8 ± 4,4 jours avec FreeO<sub>2</sub> versus 8,4 ± 6,0 jours avec l'ajustement manuel (p = 0,051) [47].

Le système FreeO<sub>2</sub> a aussi été évalué chez 60 patients à la phase aiguë d'un infarctus myocardique. Cette étude randomisée et contrôlée a comparé 3 condi-

**Tableau.** Caractéristiques des principales études ayant évalué l'automatisation de l'administration d'oxygène (FreeO<sub>2</sub>).

n	Population	Comparatifs (ECR)	Principaux résultats avec FreeO <sub>2</sub>
10	Sujets sains en ventilation spontanée (42)	FreeO <sub>2</sub> versus Air versus O <sub>2</sub> continu Étude en <i>crossover</i>	↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie ↓ tachycardie induite
16	BPCO non hypercapnique à l'exercice (43)	FreeO <sub>2</sub> versus Air versus O <sub>2</sub> continu	↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie ↑ tolérance de l'exercice versus air (p < 0,05)
12	BPCO sévère à l'exercice (44)	FreeO <sub>2</sub> versus O <sub>2</sub> continu	↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie ↑ tolérance de l'exercice versus O <sub>2</sub> (p = 0,02) Absence d'hypercapnie induite
50	BPCO hospitalisés pour exacerbation aiguë (45)	FreeO <sub>2</sub> versus O <sub>2</sub> continu (réglage manuel)	Automatisation bien acceptée par les soignants et les patients ↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie 30 % réduction DDS hôpital (p = 0,051)
190	Détresse respiratoire aux urgences (19)	FreeO <sub>2</sub> versus O <sub>2</sub> manuel	↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie ↑ patients sevrés de l'O <sub>2</sub> ↓ DDS à l'hôpital
60	Syndrome coronarien aigu (46)	FreeO <sub>2</sub> (cible 92 %) versus FreeO <sub>2</sub> (cible 96 %) versus O <sub>2</sub> manuel	↑ temps dans la cible de SpO <sub>2</sub> , ↓ hypoxémie, ↓ hyperoxie Moins d'arythmies ventriculaires

DDS : durée de séjour.

tions: FreeO<sub>2</sub> avec cible de SpO<sub>2</sub> fixée à 92 % et 97 % et l'ajustement manuel de l'oxygène. Les désaturations (définies par une SpO<sub>2</sub> < 90 %) étaient présentes 0,4 % du temps avec FreeO<sub>2</sub> contre 4,0 % du temps avec l'ajustement manuel (2,5 minutes contre 30 minutes de temps d'enregistrement) [ $p < 0,001$ ]. Il n'y avait pas de désaturation sévère (SpO<sub>2</sub> < 80 %) avec FreeO<sub>2</sub> (97 %), tandis qu'elles étaient présentes pendant 39 secondes en moyenne (0,08 % du temps) avec l'ajustement manuel ( $p = 0,002$ ). Les arythmies ventriculaires étaient significativement moins fréquentes avec FreeO<sub>2</sub> (réglé à 97 %) qu'avec l'ajustement manuel de l'oxygène (6 versus 43 %,  $p < 0,001$ ). En tenant compte du coût de la technologie ainsi que des dépenses liées à l'hospitalisation, une étude économique a montré une réduction globale des coûts à 180 jours de 21,6 % dans le bras oxygénothérapie automatisée (- 3 091,63 Can\$). Il existe à notre connaissance 2 autres systèmes destinés, comme FreeO<sub>2</sub>, à l'ajustement des débits d'oxygène en respiration spontanée. Dans une première étude, les auteurs ont évalué un système ajustant l'oxygène en boucle fermée (AccuO<sub>2</sub>, OptiSat Medical): la SpO<sub>2</sub> moyenne était significativement différente, à  $90,7 \pm 1,9$  % versus  $92,4 \pm 3,6$  % versus  $92,2 \pm 4,4$  % par comparaison avec des systèmes traditionnels d'administration d'oxygène (40). De plus, ce système permettait de réduire la consommation d'oxygène avec des ratios de conservation de l'oxygène de  $9,9 \pm 7,3$  et de  $2,6 \pm 1,0$  par comparaison avec les autres systèmes d'administration de l'oxy-

gène ( $p < 0,001$ ). Dans une autre étude, les auteurs ont montré qu'avec un système similaire (O<sub>2</sub> Flow Regulator, Dima) au cours d'un effort chez des patients atteints de BPCO oxygénodépendants (39), la SpO<sub>2</sub> moyenne était de  $95 \pm 2$  % avec l'ajustement automatisé et  $93 \pm 3$  % avec l'ajustement manuel ( $p = 0,04$ ). Le temps d'intervention manuel était diminué avec l'ajustement automatisé ( $2,0 \pm 0,1$  versus  $5,6 \pm 3,7$  minutes,  $p = 0,005$ ). Les limites de ces 2 derniers systèmes étaient de ne pas permettre la surveillance à distance des patients, d'avoir des débits d'oxygène limités à 4 ou 6 l/min et de ne pas incorporer la surveillance de la fréquence respiratoire. Par ailleurs, ces résultats n'ont pas été reproduits sur des collectifs plus importants de patients.

## Conclusion

L'oxygène a longtemps été prescrit de façon systématique et non contrôlée à la phase aiguë de la prise en charge des patients. Il est maintenant démontré que cette prescription doit être ajustée aux besoins individuels des patients. À côté des risques de l'hypoxémie, il ne faut pas méconnaître ni sous-estimer les risques liés à l'hyperoxie, qu'il s'agisse de la classique hypercapnie induite ou de la toxicité vasculaire. L'automatisation de l'administration d'oxygène doit permettre au clinicien de réaliser un transfert de connaissances actuellement difficile en routine clinique. ■

E. L'Her et F. Lellouche sont cofondateurs, actionnaires et administrateurs de la société OxyNov. Cette société de recherche et développement a conçu et commercialise le système d'ajustement automatisé de l'oxygène (FreeO<sub>2</sub>) dont il est fait mention dans le manuscrit. Les auteurs n'ont touché ni salaire ni redevance de cette société.

## Références bibliographiques

1. Siemieniuk RAC et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k4169.
2. Chu DK et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1693-705.
3. Lorrain Smith J. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol* 1899;24:19-35.
4. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmol* 1942;25:203-4.
5. Austin MA et al. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5462.
6. Plant PK et al. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
7. Cameron L et al. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J* 2012;88:684-9.
8. Stub D et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143-50.
9. Bellomo R et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2011;15:R90.
10. Kilgannon JH et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010;303:2165-71.
11. Fonnes S et al. Perioperative hyperoxia - Long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *Int J Cardiol* 2016;215:238-43.
12. Ihnken K et al. Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:327-34.
13. Inoue T et al. Cardioprotective effects of lowering oxygen tension after aortic unclamping on cardiopulmonary bypass during coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2002;66:718-22.
14. Girardis M 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.
15. Helmerhorst HJ et al. Effectiveness and clinical outcomes of a two-step implementation of conservative oxygenation targets in critically ill patients: a before and after trial. *Crit Care Med* 2016;44:554-63.
16. Six S et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2016;20:195.
17. Helmerhorst HJ et al. Bench-to bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care* 2015;19:284.
18. Page D et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care* 2018;22:9.
19. L'Her E et al. Automatic versus manual oxygen administration in the emergency department. *Eur Respir J* 2017;50:pii: 1602552.
20. O'Driscoll BR et al., British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group, BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72(Suppl. 1):i1-90.
21. Aubier M et al. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:191-9.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)