

Hyperoxie en réanimation

Julien Demiselle^{1,2}, Peter Radermacher³, Pierre Asfar^{1,2}

1. *Service de Médecine Intensive et Réanimation, Médecine Hyperbare, Centre hospitalier universitaire, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France*
2. *LUNAM Université, Université d'Angers, Angers, France*
3. *Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Universitätsklinikum, Helmholtzstrasse 8-1, 89081 Ulm, Germany*

Auteur correspondant : Pierre Asfar
Email : PiAsfar@chu-angers.fr

Aucun conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Cette revue a pour objectif, par une approche physiopathologique, de synthétiser les données disponibles de la littérature concernant l'effet de l'hyperoxie chez le patient de réanimation.
- Considérée initialement comme l'un des piliers de la prise en charge des patients en état de choc afin de corriger l'inadéquation entre besoins et apports en oxygène, l'hyperoxie est depuis largement controversée.
- L'hyperoxie est associée à une surmortalité dans les contextes de réanimation post-arrêt cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ischémique et de traumatisme crânien sévère.
- Plus récemment a également été mise en évidence une augmentation de la mortalité chez les patients en état de choc exposés à l'hyperoxie.
- A ce jour, en dehors d'indications particulières (intoxications au CO, embolies gazeuses, accident de décompression), l'administration d'oxygène avec une stratégie restrictive et non plus libérale (ne pas excéder saturation pulsée en oxygène supérieur à 95%) semble à privilégier.

Introduction.

L'administration d'oxygène dans les services de soins intensifs est l'un des traitements les plus fréquents, dont l'objectif premier est de limiter les situations d'hypoxémie craintes par le praticien [1]. A l'inverse, une oxygénation trop importante, potentiellement responsable d'une hyperoxie, ne retient que trop rarement l'attention du clinicien.

L'objectif de cette conférence d'actualisation est de présenter les risques inhérents à une administration irraisonnée d'oxygène et à la survenue d'une hyperoxie en réanimation. Après un rappel physiologique sur le rôle et les effets de l'oxygène chez l'homme, seront abordés les résultats principaux des études cliniques marquantes de ce sujet.

1) L'oxygène, une molécule ambivalente : indispensable et toxique.

La présence d'oxygène est un élément fondamental pour la survie cellulaire, l'oxygène ayant un rôle majeur dans la synthèse d'Adénosine Triphosphate (ATP) au sein de la cascade enzymatique de la chaîne respiratoire. L'oxygène est en effet l'accepteur final d'électron libre permettant la fin de la synthèse d'ATP.

Ce rôle fondamental, bénéfique, est intimement lié aux propriétés « toxiques » de l'oxygène. En effet, la consommation d'oxygène au niveau mitochondrial n'est pas uniquement réservée à la synthèse d'ATP : environ 2% de la consommation mitochondriale d'oxygène est dédiée à la formation de radicaux libres, les ROS (*Reactive Oxygen Species*) [2]. Ces éléments, bien que nécessaires pour l'hôte dans les capacités de défense et de signalisation moléculaire [3], sont les pourvoyeurs majoritaires du stress oxydatif.

Il est intéressant de souligner que les productions d'ATP et de ROS sont corrélées, et que l'augmentation de la production de ROS en lien avec l'hyperoxie est particulièrement marquée dans des situations d'ischémie/reperfusion ou de transition hypoxie-réoxygénation [2].

Les effets, bénéfiques et délétères de l'oxygène sont synthétisés dans la figure 1.

2) Effets de l'hyperoxie sur l'organisme.

L'impact de l'hyperoxie sur l'organisme a fait l'objet d'articles de revue de qualité [4], et les connaissances physiopathologiques ont peu progressé depuis. Nous présenterons ici de manière succincte les différentes cibles affectées par l'hyperoxie.

1. Hyperoxie et contenu sanguin en oxygène.

Etant donné la forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'oxygène, l'augmentation de la fraction inspirée en oxygène influe peu la fraction d'oxygène liée à l'hémoglobine. En conditions normales de température et de pH, une pression partielle artérielle en oxygène de 90 à 100 mmHg confère une saturation en oxygène de l'hémoglobine proche de 100%. Il en résulte que, au-delà, l'augmentation de la fraction inspirée en oxygène sera surtout responsable d'une augmentation de l'oxygène dissous dans le sang.

2. Effets pulmonaires de l'hyperoxie.

Les principales conséquences pulmonaires principales de l'hyperoxie connues sont :

- Premièrement, l'hyperoxie modifie les conditions des échanges gazeux, par inhibition de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Ceci est lié d'une part à l'augmentation de la pression partielle alvéolaire en oxygène, mais également à une augmentation de la pression partielle veineuse en oxygène [5,6].
- Deuxièmement, la ventilation avec de l'oxygène pur ($FiO_2 = 1$), en l'absence de pression expiratoire positive, est rapidement responsable de la formation d'atélectasies dites de dénitrogénéation, avec augmentation des shunts intrapulmonaires. Ceci a été parfaitement illustré dans le contexte de préoxygénation lors d'induction d'anesthésie générale avant intubation [7]. Ce phénomène d'atélectasies passives survient dans les régions pulmonaires peu ventilées, normalement perfusées, lorsque l'azote est chassé de l'espace alvéolaire [8].
- Enfin, la toxicité pulmonaire directe de l'oxygène, marquée par une inflammation pulmonaire importante pouvant conduire à l'œdème pulmonaire lésionnel, est le dernier élément décrit. Les mécanismes physiopathologiques impliqués seraient un excès de formation de ROS et de dérivés réactifs du Nitrogène (RNS *Reactive Nitrogen Species*). Cette toxicité pulmonaire directe a été démontrée dans de nombreuses études animales [9]. Chez l'homme, des effets tels qu'une toux, une irritation des voies aériennes supérieures puis une dyspnée ont été rapportés chez le volontaire sain respirant de l'oxygène pur [10,11]. En conditions pathologiques, les données existantes sont contradictoires, ne permettant à ce jour pas d'affirmer avec certitude la réalité de cette toxicité, a fortiori dans les conditions de ventilations actuelles (faible volume courant, maintien d'une pression positive en fin d'expiration

etc.). Il est encore plus difficile de suggérer l'existence d'un délai minimal d'exposition à l'hyperoxie pour induire cette supposée toxicité...

3. Effets vasculaires de l'hyperoxie.

L'hyperoxie entraîne une diminution du débit cardiaque. Cette diminution du débit cardiaque est expliquée par deux mécanismes. D'une part, l'hyperoxie entraîne une augmentation du tonus parasympathique, responsable d'une diminution de la fréquence cardiaque [12]. D'autre part, elle induit une vasoconstriction responsable d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques, qui conduit à un maintien ou une augmentation de la pression artérielle moyenne [13]. Ce dernier mécanisme pourrait être expliqué par une diminution du taux d'ATP relargué par les érythrocytes et/ou par une diminution de la quantité de monoxyde d'azote bio disponible, l'exposition à une forte quantité d'oxygène générant du nitrate (NO₃).

De manière intéressante, cet effet vasoconstricteur de l'hyperoxie n'est pas homogène d'un organe à l'autre. Ainsi, la vasoconstriction induite serait notamment marquée au niveau des circulations cérébrales et coronaires, et la distribution du débit cardiaque privilégierait alors les circulations rénales et hépto-splanchniques dans des modèles animaux expérimentaux [14,15].

4. Effets cérébraux de l'hyperoxie.

Outre l'effet vasoconstricteur cérébral de l'hyperoxie précédemment décrit, il existe en outre une toxicité directe de l'oxygène sur le système nerveux central, pouvant aller jusqu'à entraîner des crises convulsives [16]. Cependant, cet effet n'existe que lors d'administration d'oxygène pur dans des conditions hyperbariques.

5. Effets métaboliques de l'hyperoxie.

Les effets métaboliques de l'hyperoxie sont multiples.

A l'étage cellulaire, il a été démontré in vitro que l'exposition prolongée à des conditions d'hyperoxie entraînait une diminution des capacités de production d'ATP par la chaîne respiratoire mitochondriale. Cet effet s'expliquait par une inhibition partielle des NADH et succinyl deshydrogenase (complexes I et II de la chaîne respiratoire), sans que le fonctionnement de la cytochrome C oxydase ne soit affecté (complexe IV) [17,18].

A l'échelle de l'organisme, il a été observé en condition d'hyperoxie une diminution de l'extraction en oxygène et ce, chez des volontaires sains [19,20] comme chez des patients de réanimation [21,22] ou des patients présentant un infarctus du myocarde [23]. Cet effet ne

semble pas en lui-même délétère pour le patient, la diminution de l'extraction en oxygène reflétant surtout une demande moindre en oxygène des tissus.

3) Quelle place pour l'hyperoxie en réanimation aujourd'hui ?

Dans ce paragraphe seront présentées les indications au cours desquelles la place de l'hyperoxie a été étudiée dans la littérature. Enfin, la stratégie d'administration d'oxygène à privilégier à l'aune des données récentes de la littérature sera discutée.

1. Des indications indiscutables.

Si, comme il le sera développé ultérieurement, l'administration d'oxygène et l'hyperoxie doivent être possiblement maniées avec prudence, certaines situations particulières nécessitent l'obtention d'une hyperoxie.

a. Intoxication au monoxyde de carbone.

La toxicité du monoxyde de carbone (CO) est liée d'une part à la plus grande affinité de l'hème pour le CO que pour l'oxygène, s'opposant au transport et à l'apport d'oxygène aux tissus. D'autre part, le CO inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale par un blocage de la cytochrome c oxydase (complexe IV), dont résulte un stress oxydatif et nitrosatif [24].

Dans cette situation, l'administration d'oxygène pur va permettre d'une part de remplacer le CO lié à l'hème par compétition, de restaurer le transport normal d'électron nécessaire au fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale et ainsi diminuer la production de radicaux libres [15]. De plus, la demi-vie du CO est inversement proportionnelle à la pression partielle artérielle en oxygène [25], expliquant l'importance de l'administration rapide d'oxygène pur lors d'une intoxication au CO, celle-ci permettant dans nombre de situation l'élimination du CO en conditions normobariques [26].

Cependant, il est important de souligner que le CO génère un stress oxydatif. L'administration de forte quantité d'oxygène pourrait être responsable d'une majoration de ce stress oxydatif, et aucune étude n'a comparé le devenir de patients exposés à de l'oxygénothérapie normobare versus pas d'oxygénothérapie.

A ce jour, l'indication de l'oxygénothérapie dans ce contexte est retenue.

b. Embolies gazeuses et accidents de décompression.

De mécanisme iatrogène direct pour les embolies gazeuses, et liée à une augmentation de la tension des gaz inertes (N₂), la présence de bulles de gaz intra et/ou extravasculaire justifie l'administration d'oxygène pur. L'hyperoxie permet, par une maximisation du gradient entre les tissus et l'espace alvéolaire des gaz inertes, une diminution de la concentration des gaz inertes et de la taille des bulles [27].

2. Des indications discutables.

a. Syndrome coronarien aigu.

Initialement considéré comme l'un des piliers de la prise en charge du syndrome coronarien aigu [28], l'administration d'oxygène a été questionnée depuis la mise en évidence de son effet vasoconstricteur au niveau de la vascularisation coronaire. Ainsi, les recommandations actuelles proposent de réserver l'administration d'oxygène aux patients hypoxémiques, et de ne proposer aucune administration d'oxygène chez les patients dont la saturation en oxygène est supérieur ou égale à 90% [29].

L'administration d'oxygène, et a fortiori l'obtention d'une hyperoxie apparaissent délétères dans cette indication attendu les résultats d'essais randomisés récents bien menés.

Dans l'étude AVOID, l'administration d'oxygène au masque à 8L/min jusqu'à quatre heures après la revascularisation de patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST non hypoxémiques s'est soldée par une augmentation de la taille de l'infarctus, de la fréquence des récurrences ischémiques et d'évènements rythmiques majeurs. Il n'était pas mis en évidence de surmortalité hospitalière ni à 6 mois de la prise en charge [30].

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'essai DETO2X-AMI [31], au cours duquel 6629 patients suspects de présenter un syndrome coronarien aigu, ayant une saturation pulsée en oxygène supérieure à 90%, étaient randomisés en deux groupes. Dans un groupe était administré de l'oxygène à 6L/min pendant six à douze heures, et les patients du second groupe ne recevaient pas d'oxygénothérapie. Il n'a pas été mis en évidence de différence de mortalité à un an entre les groupes (critère de jugement primaire). De plus, aucune différence significative n'a été retrouvée pour les critères de jugement secondaire (récidive d'infarctus à trente jours et à un an, mortalité à trente jours).

Ainsi, chez les patients pris en charge pour un syndrome coronarien aigu, l'administration d'oxygène doit probablement être réservée aux patients hypoxémiques, et ne doit plus en aucun cas être un recours thérapeutique systématique.

b. Oxygénothérapie et arrêt cardiorespiratoire.

Les effets physiologiques détaillés précédemment de l'hyperoxie sur la circulation cérébrale (effet vasoconstricteur marqué) et son impact sur le stress oxydatif, d'autant plus marqué dans les situations d'ischémie-reperfusion, sont autant d'arguments plaidant en faveur d'une toxicité de l'hyperoxie dans cette situation.

Les données cliniques disponibles sont issues d'études rétrospectives, aux populations hétérogènes, et dont les résultats sont discordants. Une méta-analyse des données publiées suggère qu'une pression partielle artérielle en oxygène supérieure à 300mmHg pourrait être associée à une surmortalité [32].

Le caractère observationnel des études disponibles limite le message à délivrer aux cliniciens. Les résultats de l'étude interventionnelle REOX II (NCT01881243), au cours duquel un protocole d'optimisation de la FiO₂ pour limiter la survenue d'hyperoxie sera évalué, apporteront des réponses en termes de survie et de séquelles neurologiques à distance de l'arrêt cardiorespiratoire.

c. Traumatisé crânien grave et accident ischémique cérébral.

D'un point de vue théorique, l'hyperoxie, par son effet vasoconstricteur sur la circulation cérébrale, pourrait induire une diminution de la pression intra crânienne par la diminution du volume sanguin cérébral. Cet effet a été démontré en conditions hyperbariques, la ventilation mécanique avec administration d'oxygène pur à 1,5 Atm pendant une heure permettait d'obtenir une diminution de la pression intra crânienne.

En condition normobare, les résultats des études s'étant intéressés aux effets de l'hyperoxie chez les patients présentant un traumatisme crânien grave sont contradictoires. Les données disponibles sont issues d'études de « design » rétrospectif. Parmi les études portant sur les effectifs les plus importants, il a été montré parmi 3420 patients que l'hypoxie (PaO₂ inférieure à 110 mmHg) mais également l'hyperoxie majeure (PaO₂>487 mmHg) étaient associées à une surmortalité chez les patients avec un traumatisme crânien [33]. De la même manière, deux études rétrospectives retrouvaient une association après analyse multivariée

entre hyperoxie (définies respectivement par $PaO_2 > 200$ mmHg et > 300 mmHg) et augmentation de la mortalité [34,35]. Inversement, une autre étude rétrospective retrouvait une amélioration de la survie des patients traumatisés crâniens sévères exposés à des pressions partielles artérielles en oxygène entre 250 et 486 mmHg [36]. A ce jour, aucune donnée issue d'essais contrôlés n'est disponible.

L'impact de l'hyperoxie chez les patients présentant une agression cérébrale d'origine ischémique a fait l'objet d'études de plus grande qualité. Une étude rétrospective ayant inclus près de trois mille patient ventilés dans les suites d'un accident vasculaire ischémique ou hémorragique ou d'une hémorragie méningée a montré une surmortalité intra hospitalière à J28 chez les patients avec une PaO_2 supérieure à 300 mmHg [37]. Une étude observationnelle monocentrique retrouvait également un effet délétère sur le devenir neurologique des patients atteints d'une hémorragie sous arachnoïdienne exposés à l'hyperoxie ($PaO_2 > 173$ mmHg) [38]. La question d'un potentiel bénéfique de l'administration de très hautes doses d'oxygène a été battue en brèche par l'étude « *Normobaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke Trial* » (NCT 00414726), interrompue après l'inclusion de 85 des 240 patients initialement prévus. Dans cette étude, l'administration d'oxygène au masque facial à des débits de 30 à 45 L/min était comparé à l'administration au même débit d'air ambiant. Une surmortalité du groupe oxygène a conduit à l'interruption de cette étude. Même à plus faible débit (oxygénothérapie 2L/min pendant 72 heures), une autre étude randomisée de grande ampleur (8000 patients) n'a pas mis en évidence d'impact positif de l'administration systématique d'oxygène chez les patients non hypoxémiques atteints d'un accident vasculaire cérébral ischémique [39].

Chez le cérébrolésé, quel qu'en soit le mécanisme, il n'existe aucun argument solide à ce jour pour proposer un traitement ayant pour objectif d'obtenir une hyperoxie.

d. Hyperoxie et prévention des infections du site opératoire.

L'augmentation de l'apport en oxygène augmente, comme décrit précédemment, la production de ROS. Ces derniers ont des propriétés de bactéricidie propres qui sont impliqués dans la réponse de l'hôte à l'infection [40]. Ainsi, l'administration d'oxygène en contexte opératoire a fait l'objet de nombreuses études. Les dernières méta analyses suggèrent que l'hyperoxie en contexte post opératoire pourrait diminuer le risque d'infection post opératoire, et ce, surtout dans le contexte de chirurgie colorectale [41,42].

Cependant, malgré ce potentiel effet bénéfique, il a été montré une surmortalité à 2 ans de la chirurgie chez ces patients, ce d'autant plus si les patients concernés étaient atteints de néoplasies évolutive [43].

e. Hyperoxie chez le patient instable de réanimation.

Les états de choc sont définis par « une inadéquation entre les apports et les demandes en oxygène »[44], et de cette constatation est issue la stratégie thérapeutique d'augmenter les apports en oxygène inhalés, devenant l'un des piliers de la stratégie initiale « Ventilator-Infuse-Pump » de prise en charge des patients en état de choc [45].

Cette approche a été depuis contestée. En effet, il a été montré qu'il existait une relation en U entre la pression partielle artérielle en oxygène des premières vingt-quatre heures et la mortalité des patients de soins intensifs [46]. Il est intéressant de souligner que, dans cette étude, la mortalité la plus basse était observée pour des pressions partielles artérielles en oxygène entre 110 et 150 mmHg.

De plus, de solides arguments émanant de deux études randomisées publiées récemment plaident en défaveur de l'hyperoxie chez les patients de réanimation.

- Dans l'étude OXYGEN-ICU [47], une étude randomisée contrôlée monocentrique, Girardis *et al* ont comparé deux stratégies d'administration d'oxygène. Dans le bras « administration conventionnelle d'oxygène », les patients recevaient de l'oxygène pour maintenir une saturation pulsée en oxygène d'au moins 97% ou une pression partielle artérielle en oxygène d'au moins 150 mmHg. Dans le bras « administration restrictive d'oxygène », les cibles étaient une saturation pulsée entre 94 et 98% ou une PaO₂ entre 70 et 100 mmHg. Si l'étude a été arrêtée précocement pour des difficultés d'inclusion, les auteurs ont tout de même mis en évidence parmi les 434 patients analysés une surmortalité dans le groupe « administration conventionnelle », et ce au sein d'une population de réanimation sévère (mortalités de 11.6% et 20.2% dans les groupes administration restrictive et conventionnelle respectivement, et SAPS 2 médian de 37 et 39 respectivement).
- De même, l'étude HYPER2S [48] avait pour objectif d'étudier l'effet de l'administration d'une FiO₂ à 100% au cours des 24 premières heures que chez les patients atteints de choc septique, dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée multicentrique. L'essai a été interrompu prématurément après inclusion de 422

patients pour des raisons de sécurité, avec une surmortalité dans le groupe hyperoxie (43%) par rapport au groupe normoxie (35%).

Conclusion : stratégie d'administration de l'oxygène en réanimation en 2018.

Cette conférence d'actualisation a présenté les données disponibles qui concernent les situations les plus fréquentes en réanimation au cours desquelles le clinicien peut s'interroger sur la pertinence de l'obtention d'une hyperoxie pour améliorer l'état de santé et le pronostic de ce patient.

En dehors des contextes particuliers d'intoxication au monoxyde de carbone, d'embolie gazeuse et d'accident de décompression, il ne semble pas exister à ce jour de place pour l'hyperoxie en réanimation. De plus, il semble que des stratégies d'administration restrictive d'oxygène puissent être associées à une moindre mortalité comparativement à des stratégies d'administration libérale d'oxygène [49].

Figure 1. Effets bénéfiques (flèches vertes) et délétères (flèches rouges) de l'hyperoxie.

FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène(O₂), PO₂ : pression partielle en O₂, NO : monoxyde de carbone, PAM : Pression Artérielle Moyenne, HIF : Hypoxia Inductible Factor, ROS : Reactive Oxygen Species, HbSO₂ : hémoglobine saturée en O₂, DO₂ : transport en oxygène.

Références.

- [1] McEvoy JW. Excess oxygen in acute illness: adding fuel to the fire. *The Lancet*. avr 2018;391(10131):1640- 2.
- [2] Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 15 oct 2003;552(Pt 2):335- 44.
- [3] Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care Lond Engl*. févr 2006;10(1):208.
- [4] 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* [Internet]. déc 2015 [cité 26 oct 2016];5(1). Disponible sur: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/5/1/42>
- [5] Domino KB, Wetstein L, Glasser SA, Lindgren L, Marshall C, Harken A, et al. Influence of mixed venous oxygen tension (PVO₂) on blood flow to atelectatic lung. *Anesthesiology*. nov 1983;59(5):428- 34.
- [6] Sandoval J, Long GR, Skoog C, Wood LD, Oppenheimer L. Independent influence of blood flow rate and mixed venous PO₂ on shunt fraction. *J Appl Physiol*. oct 1983;55(4):1128- 33.
- [7] Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. janv 2003;98(1):28- 33.
- [8] Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Instability of lung units with low Va/Q ratios during O₂ breathing. *J Appl Physiol*. mai 1975;38(5):886- 95.
- [9] Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. sept 2008;295(3):L379-399.
- [10] Comroe JH. OXYGEN TOXICITY: THE EFFECT OF INHALATION OF HIGH CONCENTRATIONS OF OXYGEN FOR TWENTY-FOUR HOURS ON NORMAL MEN AT SEA LEVEL AND AT A SIMULATED ALTITUDE OF 18,000 FEET. *J Am Med Assoc*. 7 juill 1945;128(10):710.
- [11] Sackner MA, Landa J, Hirsch J, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. *Ann Intern Med*. janv 1975;82(1):40- 3.
- [12] Whalen RE, Saltzman HA, Holloway DH, McIntosh HD, Sieker HO, Brown IW. CARDIOVASCULAR AND BLOOD GAS RESPONSES TO HYPERBARIC OXYGENATION. *Am J Cardiol*. mai 1965;15:638- 46.
- [13] Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. août 2001;120(2):467- 73.
- [14] Barth E, Bassi G, Maybauer DM, Simon F, Gröger M, Oter S, et al. Effects of ventilation with 100% oxygen during early hyperdynamic porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med*. févr 2008;36(2):495- 503.
- [15] Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 27 juin 1997;276(5321):2034- 7.
- [16] Bitterman H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(1):205.
- [17] Schoonen WG, Wanamarta AH, van der Klei-van Moorsel JM, Jakobs C, Joenje H. Hyperoxia-induced clonogenic killing of HeLa cells associated with respiratory failure and selective inactivation of Krebs cycle enzymes. *Mutat Res*. juill 1990;237(3- 4):173- 81.

- [18] Das KC. Hyperoxia decreases glycolytic capacity, glycolytic reserve and oxidative phosphorylation in MLE-12 cells and inhibits complex I and II function, but not complex IV in isolated mouse lung mitochondria. *PLoS One*. 2013;8(9):e73358.
- [19] Orbegozo Cortés D, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, et al. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res*. mars 2015;98:23- 8.
- [20] Lauscher P, Lauscher S, Kertscho H, Habler O, Meier J. Hyperoxia reversibly alters oxygen consumption and metabolism. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:410321.
- [21] Reinhart K, Bloos F, König F, Bredle D, Hannemann L. Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest*. mars 1991;99(3):690- 4.
- [22] Reinhart K, Spies CD, Meier-Hellmann A, Bredle DL, Hannemann L, Specht M, et al. N-acetylcysteine preserves oxygen consumption and gastric mucosal pH during hyperoxic ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 1995;151(3 Pt 1):773- 9.
- [23] Ganz W, Donoso R, Marcus H, Swan HJ. Coronary hemodynamics and myocardial oxygen metabolism during oxygen breathing in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*. avr 1972;45(4):763- 8.
- [24] Miró O, Alonso JR, Casademont J, Jarreta D, Urbano-Márquez A, Cardellach F. Oxidative damage on lymphocyte membranes is increased in patients suffering from acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Lett*. 22 nov 1999;110(3):219- 23.
- [25] Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*. mars 2000;117(3):801- 8.
- [26] Chiew AL, Buckley NA. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit Care*. 2014;18(2):221.
- [27] Tetzlaff K, Shank ES, Muth CM. Evaluation and management of decompression illness--an intensivist's perspective. *Intensive Care Med*. déc 2003;29(12):2128- 36.
- [28] Boland EW. OXYGEN IN HIGH CONCENTRATIONS FOR RELIEF OF PAIN: IN CORONARY THROMBOSIS AND SEVERE ANGINA PECTORIS. *J Am Med Assoc* [Internet]. 20 avr 1940 [cité 21 mai 2018];114(16). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1940.02810160014003>
- [29] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 janv 2018;39(2):119- 77.
- [30] Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 16 juin 2015;131(24):2143- 50.
- [31] Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 28 2017;377(13):1240- 9.
- [32] Wang C-H, Chang W-T, Huang C-H, Tsai M-S, Yu P-H, Wang A-Y, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. sept 2014;85(9):1142- 8.
- [33] Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, et al.

- Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. déc 2009;26(12):2217- 23.
- [34] 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. nov 2012;147(11):1042- 6.
- [35] Rincon F, Kang J, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, Jallo J. Significance of arterial hyperoxia and relationship with case fatality in traumatic brain injury: a multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2014;85(7):799- 805.
- [36] Asher SR, Curry P, Sharma D, Wang J, O’Keefe GE, Daniel-Johnson J, et al. Survival advantage and PaO₂ threshold in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. avr 2013;25(2):168- 73.
- [37] Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. févr 2014;42(2):387- 96.
- [38] Jeon S-B, Choi HA, Badjatia N, Schmidt JM, Lantigua H, Claassen J, et al. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2014;85(12):1301- 7.
- [39] Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 2017;318(12):1125- 35.
- [40] Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic. The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg Chic Ill* 1960. févr 1984;119(2):199- 204.
- [41] Yang W, Liu Y, Zhang Y, Zhao Q-H, He S-F. Effect of intra-operative high inspired oxygen fraction on surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. août 2016;93(4):329- 38.
- [42] Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. août 2013;119(2):303- 16.
- [43] Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Christensen KB, Rasmussen LS, PROXI Trial Group. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. oct 2012;115(4):849- 54.
- [44] Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent J-L, éditeurs. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1726- 34.
- [45] Weil MH, Shubin H. The « VIP » approach to the bedside management of shock. *JAMA*. 13 janv 1969;207(2):337- 40.
- [46] de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PHJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R156.
- [47] 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*. 18 oct 2016;316(15):1583.
- [48] Asfar P, Schortgen F, Boissramé-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. mars 2017;5(3):180- 90.

- [49] 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. The Lancet. avr 2018;391(10131):1693- 705.