

# L'OXYGÈNE EN RÉANIMATION

**Jean-Michel Constantin (1), Gilles Capellier (2)**

(1) Département de médecine péri-opératoire, CHU Clermont-Ferrand, 1 place Lucie Aubrac, 63000 Clermont Ferrand. E-mail : jmconstantin@chu-clermontferrand.fr

(2) Service de Réanimation, CHU Besançon

## INTRODUCTION

L'oxygène a été découvert par Scheele en 1772, puis « redécouvert » par Priestley quelques années plus tard, et c'est Lavoisier qui l'identifia dans l'air et décrivit son rôle capital dans la combustion. L'oxygène est un élément familier, indispensable aux organismes aérobies. Si son intérêt clinique est apparu très tôt, ses premières utilisations pour l'assistance respiratoire dans la pneumonie datant du début du 20<sup>ème</sup> siècle, l'oxygène n'a obtenu le statut de médicament en France qu'en 1998 (décret 98-79 du 11 février 1998). Nonobstant ce paradoxe administratif, sa toxicité avait été soulevée par une première étude animale de Lavoisier sur des porcs, en 1783.

L'administration d'O<sub>2</sub> aux PO<sub>2</sub> supérieures à la normale, en normobarie, est destinée à rétablir au plus vite une pression artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) suffisante pour maintenir l'oxygénation tissulaire. Elle est appliquée avec des FiO<sub>2</sub> pouvant atteindre 100 % dans les défaillances respiratoires les plus sévères comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). En général, cette thérapeutique est efficace, peu onéreuse, aisée à contrôler, et sans effets nocifs. Pourtant, déjà Priestley écrivait que l'O<sub>2</sub> « might not be so proper for us in the usual healthy state of the body » [1]. La question de sa toxicité est « réapparue » dans les années 1950, à la suite d'une épidémie de fibroplasie rétrolentale chez le nouveau-né traité par des pressions partielles élevées en oxygène.

## 1. GENÈSE DES ESPÈCES OXYGÉNÉES ACTIVÉES (ROS : REACTIVE OXYGEN SPECIES)

L'oxygène réagit avec la matière vivante de deux manières, soit en acceptant des électrons (oxydations) soit en se fixant sur la matière organique (oxygénations). Le cas d'oxydation le plus simple est la captation par l'oxygène de deux atomes d'hydrogène avec leur électron pour former une molécule d'eau (H<sub>2</sub>O). Le cas le plus simple d'oxygénation est la formation de CO<sub>2</sub>. Mais pour réaliser ces deux réactions « simples », l'oxygène doit franchir une barrière énergétique importante.

C'est la raison pour laquelle l'oxygène est inerte au contact de la matière vivante : il ne réagit pas spontanément, ce qui explique sa teneur élevée dans l'atmosphère (21 %). Sans l'existence de cette barrière énergétique, il n'y aurait pas d'oxygène dans l'atmosphère terrestre. Mais, une fois franchie la barrière, la suite des réactions se produit sans difficulté. Cette inertie de départ s'explique par la structure très particulière de l'oxygène : la molécule d'oxygène est diatomique ( $O_2$ ), mais contrairement à la plupart des molécules élémentaires, deux de ses électrons ne sont pas appariés (ils sont célibataires). On sait que, dans les molécules, les électrons sont groupés par paires. Une molécule avec un électron non apparié est appelée « radical libre » ou « doublet ».  $O_2$  a deux électrons non appariés et est appelé « triplet ». La matière organique est formée d'atomes dont tous les électrons sont appariés et qui sont appelés « singulets » : la matière organique est dite à l'état singulet. La chimie quantique prouve les trois règles du jeu suivantes :

- La réaction entre une molécule triplet (biradical) et une molécule singulet (non radicalaire) est interdite.
- La réaction entre une molécule doublet (monoradicalaire) et une molécule singulet ou triplet est autorisée.
- Les réactions entre molécules semblables (singulet avec singulet, doublet avec doublet, triplet avec triplet) sont autorisées.

## 2. LES EFFETS CELLULAIRES DE L'HYPEROXIE

L'hypothèse de la production de ROS en hyperoxie est soutenue par des travaux montrant une corrélation entre la chute des antioxydants et l'augmentation de la mortalité après hyperoxie, et la présence d'une augmentation des concentrations en antioxydants induite par l'exposition à une hyperoxie subléthale et corrélée à une résistance accrue à une hyperoxie sévère ultérieure. Les mécanismes de la toxicité d' $O_2$  ont été étudiés sur cellules (épithéliales alvéolaires et endothéliales) en culture soumise aux concentrations en  $O_2$  comprises entre 80 et 100 % pour des durées allant de 30 min à 48 h. L'hyperoxie, en augmentant la  $PaO_2$  et la concentration tissulaire en oxygène, augmente la production d'espèces radicalaires dans les mitochondries, les microsomes et les fractions nucléaires pouvant entraîner la mort cellulaire par des mécanismes encore discutés : apoptose ou nécrose. Des espèces radicalaires ont été identifiées dans les cellules endothéliales (100 % d' $O_2$  pendant 30 min) par résonance paramagnétique électronique, sans que cette production de radicaux libres ne soit une cause de mort cellulaire. L'administration de  $NO\bullet$  en hyperoxie pourrait être toxique par sa réaction avec  $O_2$  produisant des nitrites qui peuvent dégrader l'héparine et le sulfate d'héparan [2], et par sa réaction avec  $O_2\bullet$  formant du peroxy-nitrite qui altère le surfactant, entraîne la mort des cellules épithéliales et endothéliales des microvaisseaux pulmonaires et provoque une nitration des protéines. Ces observations sont confirmées par des études sur modèle animal et sur poumons isolés et posent la question du danger potentiel d'une thérapeutique combinant  $FiO_2$  élevée et administration de  $NO\bullet$  chez les patients en défaillance respiratoire aiguë.

Les effets biochimiques imputés à l'hyperoxie sont des altérations mitochondriales, une chute du glucose et de l'ATP, des altérations du DNA, la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et l'activation de la NO-synthétase inductible. L'altération des bases nucléiques et les cassures perturbent les processus de transcription et stimulent l'activité de réparation de l'enzyme nucléaire poly (ADP-ribose) synthétase (PARS), avec consommation de  $NAD^+$ , ralentissement de la glycolyse,

du transport d'électron et de la formation d'ATP. Les protéines sont oxydées au niveau des fonctions sulfhydryles et des ponts disulfures et peuvent être nitrées sur leurs acides aminés aromatiques (surtout la tyrosine) par les produits dérivés du NO• et du peroxy-nitrite.

Ces altérations protéiques et nucléaires perturbent les processus de signalisation et de transcription, conduisant à une dérégulation de certains gènes, comme ceux qui codent pour les enzymes de réparation du DNA, et à une activation d'autres gènes comme ceux qui codent pour des enzymes de résistance à l'O<sub>2</sub> et pour la production des médiateurs inflammatoires. L'hyperoxie, via l'induction de NF-κB, régulerait l'expression de facteurs de résistance comme l'hème oxygénase-1. La lipoperoxydation des membranes agit sur les fonctions de perméabilité et de transports sélectifs. La production d'espèces oxydantes a encore pour effet de consommer les composés antioxydants et d'affaiblir les défenses cellulaires. L'hyperoxie déclenche aussi une réponse inflammatoire dans les tissus pulmonaires, avec production accrue des cytokines (TNFα, IL-1, IL-6 et IL-8) par les monocytes, et, comme conséquence, l'attraction et l'activation des polymorphonucléaires neutrophiles, grands producteurs de ROS.

### 3. MANIFESTATIONS DE TOXICITÉ CHEZ L'HOMME SAIN

Les données manquent pour estimer le seuil de FiO<sub>2</sub> induisant une toxicité chez l'homme. Sur la base des résultats obtenus chez l'animal et des rares observations en clinique humaine, il est estimé à 85 %, mais il existe déjà une toxicité pulmonaire pour des expositions prolongées aux FiO<sub>2</sub> > 0,5. D'un point de vue clinique, le syndrome de souffrance par hyperoxie peut se diviser en trois phases: la trachéo-bronchite, le SDRA et la fibrose interstitielle pulmonaire avec dégâts alvéolaires étendus [3]. Chez l'homme sain, les premiers signes de toxicité sont une irritation trachéo-bronchique contraction thoracique et toux après une exposition d'environ 10 h à 100 % d'O<sub>2</sub> à pression atmosphérique: elle est rapidement réversible. Dans les mêmes conditions, après 24 h, le SDRA s'installe. Après 24 à 48 h, la concentration en albumine augmente dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire, signe d'une altération de la barrière alvéolo-capillaire et confirmation d'une atteinte précoce de l'endothélium des capillaires pulmonaires [4]. L'administration d'O<sub>2</sub> normobare en concentration supérieure à 85 % provoque des dégâts pulmonaires étendus en 4 à 6 jours et, à 100 % d'O<sub>2</sub>, il faut moins de 4 jours pour l'apparition des lésions dans l'endothélium capillaire. L'histologie montre une exsudation excessive, une congestion, parfois une hémorragie intra-alvéolaire, des zones de nécrose des cellules alvéolaires et une desquamation de l'épithélium. Les altérations commencent dans les cellules endothéliales capillaires, continuent par un épaississement œdémateux des septa alvéolaires, la destruction des pneumocytes de type I, la formation de membranes hyalines, les hémorragies intra-alvéolaires et la constitution de zones d'atélectasie. On atteint ensuite le stade d'extension des dégâts alvéolaires avec prolifération des pneumocytes de type II et fibrose interstitielle (prolifération des fibroblastes et production de collagène). Au stade précoce de l'hyperoxie, la barrière alvéolaire conserve une membrane basale intacte tandis que la membrane capillaire est endommagée. On attribue généralement cette toxicité à la PO<sub>2</sub> élevée directement en contact avec les alvéoles dans les conditions de pression ne dépassant pas une atmosphère et à l'augmentation de la pression plasmatique en oxygène dans les conditions hyperbare (PO<sub>2</sub> > 1 atmosphère). Pour les expositions de longue durée aux FiO<sub>2</sub>

supérieures à 85 %, des données éparées, obtenues chez des malades en coma dépassé après traumatisme cérébral, font état d'une chute progressive de la tension artérielle en  $O_2$  et d'une augmentation du shunt [5]. A 50 % d' $O_2$  administré pour des périodes prolongées, on observe chez l'homme sain des altérations pulmonaires démontrées par l'analyse des liquides de lavage broncho-alvéolaire. Après 44 h, il y a stimulation des macrophages avec production de médiateurs inflammatoires et une augmentation des neutrophiles dans les alvéoles. Par contre, les  $FiO_2$  inférieures à 50 % en période prolongée et en normobare ne provoquent aucune altération observable chez l'homme sain. A faible pression, il ne semble pas y avoir d'effets nocifs des concentrations élevées en  $O_2$ , puisque, lors des vols spatiaux, aucune altération pulmonaire n'a été décrite chez les astronautes soumis à 100 % d' $O_2$  à 250 mmHg durant des périodes prolongées.

#### 4. UTILISATION DE L' $O_2$ EN MÉDECINE INTENSIVE

L'hyperoxie favorise la vasoconstriction coronaire, systémique, cérébrale. Elle engendre également une élévation de la pression artérielle systémique. Ces effets peuvent être délétères, en particulier chez les patients coronariens ou atteints d'insuffisance cardiaque. Une certaine prudence est licite chez ces patients bien que la méta-analyse de 2010 de la Cochrane Database n'ait pas montré d'élévation statistiquement significative de la mortalité (OR à 3,03 [0,93-9,83] IC à 95 % avec  $p = 0,06$ ) [6].

Dans l'infarctus du myocarde, l'exposition à des taux supraphysiologiques d'oxygène diminue le débit sanguin coronaire de 7,9 à 28,9 % selon les études par une élévation des résistances vasculaires coronaires de 22 à 41 %. Il existe une controverse sur les effets bénéfiques ou délétères de l'oxygène sur la taille de l'infarctus du myocarde et même de la mortalité. Deux méta-analyses, explorant les effets de l'oxygénothérapie, publiées en 2009 et intégrant 2 ou 3 études ne permettent pas de conclure en raison de leur faible effectif. La publication de l'étude AVOID (Clinical Trials.gov NCT01272713) est donc très attendue. Les résultats présentés au congrès de l'American Heart Association en 2014 semblent montrer une mortalité similaire entre groupe exposé à l'oxygène à 8 l/min au cours d'un SCA avec sus-décalage du segment ST. En revanche, on détectait plus de récurrence de SCA et plus d'arythmies graves. Il est possible que ces effets soient liés à l'effet vasoconstricteur de l'oxygène sur la circulation coronaire.

Les recommandations internationales sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque (ACR) donnent comme objectif une saturation en  $O_2$  entre 94 et 98 % [7].

Dans une étude américaine de registre de 2001 à 2005, concernant 4459 patients en ACR dans 120 réanimations, l'exposition à une hyperoxie ( $PaO_2$  supérieure à 300 mmHg) entraîne une surmortalité avec un odds ratio de 1,06 (1,05-1,07 IC) tous les 25 mmHg de  $PaO_2$  supplémentaires. Les données des premiers gaz du sang des 24 premières heures étaient retenues. Il existait dans ce registre une relation significative quasi linéaire entre augmentation de la  $PaO_2$  et mortalité pour des valeurs comprises entre 60 et 400 mmHg de  $PaO_2$ . Par ailleurs il existait une relation inverse entre ces mêmes valeurs d'oxygénation et la survie sans séquelles neurologiques.

Une même étude de registre a été réalisée en Australie/Nouvelle-Zélande de 2000 à 2009. Cette étude a colligé les données de 12108 patients en prenant les gaz du sang avec les moins bonnes valeurs d'oxygénation dans les 24 premières

heures après ACR. Cette étude reprenait les mêmes valeurs de  $\text{PaO}_2$  que l'étude précédente. La mortalité dans le groupe hyperoxie était plus élevée (59 % IC 56-61) que dans le groupe normoxie (47 % IC 45-50). A la différence de l'étude précédente, les auteurs ont ajusté l'exposition à l'hyperoxie à la gravité initiale des patients. L'hyperoxie augmentait le risque de mortalité en comparaison à la normoxie avec un OR à 1,2 (IC 1,0-1,5). A noter comme dans le travail précédant l'augmentation de la mortalité nette chez les patients hypoxiques.

Plus récemment une étude de registre prospective de 2008 à 2010, monocentrique a observé les effets de l'oxygène sur le devenir de 184 patients en ACR. Cette étude ne s'est pas limitée à observer une seule mesure de gaz du sang mais a pris en compte les différents GDS au cours du temps. Cette étude confirme le rôle délétère de l'hyperoxie pour des  $\text{PaO}_2$  supérieures à 300 mmHg avec une diminution de la survie OR de 0,83 (IC 0,69-0,99). En revanche, il n'y a pas d'effets sur la mortalité pour des hyperoxies moins importantes et au contraire une amélioration des scores de sévérité d'organe avec un OR 0,92 (IC 0,87-0,98 ;  $p < 0,01$ ) en faveur de l'hyperoxie [8].

Chez les patients atteints de traumatisme crânien, les données actuelles ne permettent pas de conclure. Un des points clés de la prise en charge des traumatisés crâniens est d'optimiser l'oxygénation cérébrale en évitant notamment l'hypoxie.

Une étude finlandaise de registre publiée en 2013 a observé le lien entre la mortalité à 3 mois et le niveau d'oxygénation de 1116 patients ventilés mécaniquement pour traumatisme crânien avec Glasgow 3 à 12. Il n'existait pas dans ce travail de lien entre hyperoxie et mortalité [9].

Dans le sepsis, l'utilisation de l'hyperoxie a été proposée. Les mécanismes physiopathologiques sont multiples [10].

L'oxygène a un effet vasoconstricteur périphérique et vasodilatateur sur la circulation splanchnique sans modification de la délivrance en oxygène aux tissus. Des études réalisées sur un modèle de choc septique chez le cochon n'ont pas démontré d'élévation du stress oxydatif ni des marqueurs de l'inflammation et il existe des arguments dans la littérature en faveur d'une modulation de l'inflammation bénéfique. L'ensemble de ces arguments a justifié la réalisation d'une étude sur l'hyperoxie dans le sepsis. Cette étude semble s'être avérée négative voire à l'inverse plutôt délétère en raison d'une surmortalité dans le groupe hyperoxique. Cette surmortalité a justifié un arrêt prématuré de l'étude dont les résultats ont été communiqués en congrès (SRLF 2015) et ne sont pas encore publiés (ETUDE HYPER2S).

Les recommandations dans la ventilation du SDRA sont de maintenir une  $\text{SpO}_2$  entre 88 et 95 % et une  $\text{PaO}_2$  entre 55 et 80 mmHg sans que ces recommandations ne reposent sur des données scientifiques solides. Hors dans la plupart des grandes études multicentriques ayant modifié la prise en charge du SDRA, les niveaux d'oxygénation sont plus élevés que les objectifs de l'ARDS Net.

On constate que la moyenne des  $\text{PaO}_2$  des dernières études sur le SDRA est de 85 mmHg environ alors qu'une baisse de la  $\text{FiO}_2$  était possible. La dispersion des valeurs est large (de 73 à 124 mmHg). Il est probable que la perception d'une innocuité de l'oxygène et que la crainte de l'hypoxie conduisent à appliquer des niveaux d'oxygénation supérieurs à ceux recommandés. Dans une étude monocentrique australienne réalisée dans un centre de réanimation tertiaire, la pratique de l'oxygénation est relativement libérale : au cours de sept premiers jours de

ventilation mécanique chez les patients ventilés pendant au moins deux jours, la  $SpO_2$  moyenne est de 97,1 % et la  $FiO_2$  moyenne de 42 %. On note dans cette étude observationnelle que même chez les patients ayant des  $PaO_2/FiO_2$  inférieurs à 200 mmHg, la  $SpO_2$  moyenne est presque constamment au-delà des objectifs de 88-92 % des recommandations d'experts [11].

Chez les patients atteints de SDRA, il existe classiquement une double atteinte pulmonaire d'une part par l'inflammation génératrice du SDRA liée à l'agression initiale du poumon, d'autre part par la mise sous ventilation mécanique en pression positive. Une troisième agression pourrait découler de l'utilisation de niveau d' $O_2$  excessif [12].

Dans les études animales, plusieurs facteurs semblent majorer les lésions pulmonaires induites par l'hyperoxie (HALI) : une  $FiO_2$  élevée, la durée d'exposition importante, l'état pulmonaire initial quand le poumon est inflammatoire, l'espèce animale, le métabolisme important.

Dans une étude rétrospective effectuée en 2008 chez les patients atteints d'Acute Lung Injury et de SDRA (ancienne définition), l'exposition à des niveaux d'oxygénation excessifs et à des niveaux de  $FiO_2$  excessif est fréquente au cours des 24 premières heures de prise en charge. Sur les 210 patients inclus, 155 avaient une exposition excessive à l'oxygène définie par une  $SpO_2$  supérieure à 92 % alors que la  $FiO_2$  est supérieure à 0,5. La durée moyenne de cette exposition était de 17 heures. Cette surexposition à l'oxygène était responsable d'une aggravation significative de l'index d'oxygénation ( $(FiO_2 \times Pression\ moyenne)/PaO_2$ ) à 48 heures, un allongement de la durée de ventilation mécanique, de la durée d'hospitalisation. Il n'y avait en revanche pas de modification de la mortalité dans ce travail rétrospectif. On notera que 90 % des patients avaient une  $SpO_2$  supérieure à 95 % pendant une durée médiane de 2 heures (1,5-4) alors que les recommandations de l'ARDS Network fixent les objectifs à 88-95 % de  $SpO_2$ .

Cette étude suggère que chez l'humain en situation d'agression pulmonaire, l'utilisation d'oxygène à des taux important et au-delà des objectifs déterminés par les guidelines, est délétère au moins sur la fonction pulmonaire.

Si plusieurs arguments plaident ainsi pour une utilisation raisonnée, « restrictive » de l'oxygène, les risques neurologiques méritent d'être analysés. Plusieurs études montrent des séquelles cognitives et psychologiques dans les suites d'un SDRA avec des altérations maximales à trois mois mais persistant en partie à un an voire deux ans [13].

Dans une étude monocentrique publiée en 1999, 78 % des patients présentaient des troubles cognitifs un an après une hospitalisation en réanimation pour SDRA. Il existait une corrélation entre les altérations cognitives mesurées par des tests fins et la durée des épisodes de désaturation inférieurs à 90, 85 et 80 % de  $SpO_2$ . Il existait aussi une corrélation avec la  $PaO_2$  mesurée à l'inclusion [14].

Ces données conduisent à poser la question de la pertinence d'une normoxie voire d'une certaine hyperoxie dans le SDRA pour limiter le risque d'hypoxie cérébrale [15].

A l'inverse, d'autres auteurs mettent la balance bénéfices/risques en défaveur de l'hyperoxie, notamment à cause des risques sur le poumon mais aussi sur les circulations régionales.

## CONCLUSION

L'utilisation de l'oxygène est un paradoxe. Il permet de sauver des vies depuis des années, et aucun doute n'est permis quant à la létalité de l'hypoxémie. Cependant, des données expérimentales sont en faveur d'une toxicité réelle de l'O<sub>2</sub>, les données observationnelles sont contradictoires en réanimation justifiant la réalisation d'essais randomisés et contrôlés. D'ici-là, une attitude raisonnée et prudente s'impose en évitant de tolérer des PaO<sub>2</sub> au-delà des niveaux physiologiques. L'oxygène est un médicament, la dose a probablement son importance.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Folz RJ, Piantadosi CA, Crapo JD. Oxygen toxicity. In: Crystal RG, West JB, Barnes PJ, Weibel ER, Eds. *The lung: scientific foundations*. second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers ; 1997;2713-22.
- [2] Fanburg BL, Deneke SM. Hyperoxia. In: Massaro D, Ed. *Lung cell biology. Lung biology in health and disease*, Vol 41. New York: Marcel Dekker Inc ; 1989. p. 1199-226.
- [3] Vilar RE, Ghael D, Li M, Bhagat DD, Arrigo LM, et al. Nitric oxide degradation of heparin and heparan sulphate. *Biochem J* 1997;324:473-9.
- [4] Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage – the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol.* 1976;85:209-28.
- [5] Deneke SM, Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *N Engl J Med* 1980;303:76-86.
- [6] Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, et al. : Oxygen therapy for acute myocardial infarction [Internet]. In: *The Cochrane Collaboration, editor(s). Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. [cited 2015 Mar 23]
- [7] Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. : European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219–1276.
- [8] For the Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service (PCAS), Elmer J, Scutella M, et al. : The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med* 2015;41:49–57.
- [9] Raj R, Bendel S, Reinikainen M, et al. : Hyperoxemia and long-term outcome after traumatic brain injury. *Crit Care* 2013;17:R177.
- [10] Calzia E, Asfar P, Hauser B, et al. : Hyperoxia may be beneficial: *Crit Care Med* 2010;38:S559-S568.
- [11] Panwar R, Capellier G, Schmutz N, et al. : Current oxygenation practice in ventilated patients-an observational cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2013;41:505–514.
- [12] Kallet RH, Matthay MA: Hyperoxic Acute Lung Injury. *Respir Care* 2013;58:123–141.
- [13] Hopkins RO, Key CW, Suchyta MR, et al. : Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:147–155.
- [14] Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. : Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:50–56.
- [15] Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. : The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1307–1315
- [16] MacIntyre NR: Supporting Oxygenation in Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2013; 58:142–150.