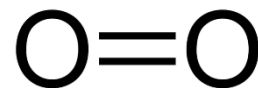
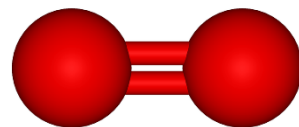
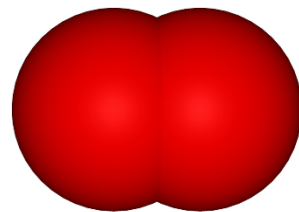




Pr. René Latreille
Chirurgien thoracique

Dites
Paramelle,
vous-y croyez
à l'oxygène ?



Pr. Bernard Paramelle
Pneumologue

Pr. Christophe Pison
*Service Hospitalier Universitaire
Pneumologie Physiologie
Pole Thorax et Vaisseaux
Inserm1055*

Relations d'intérêts

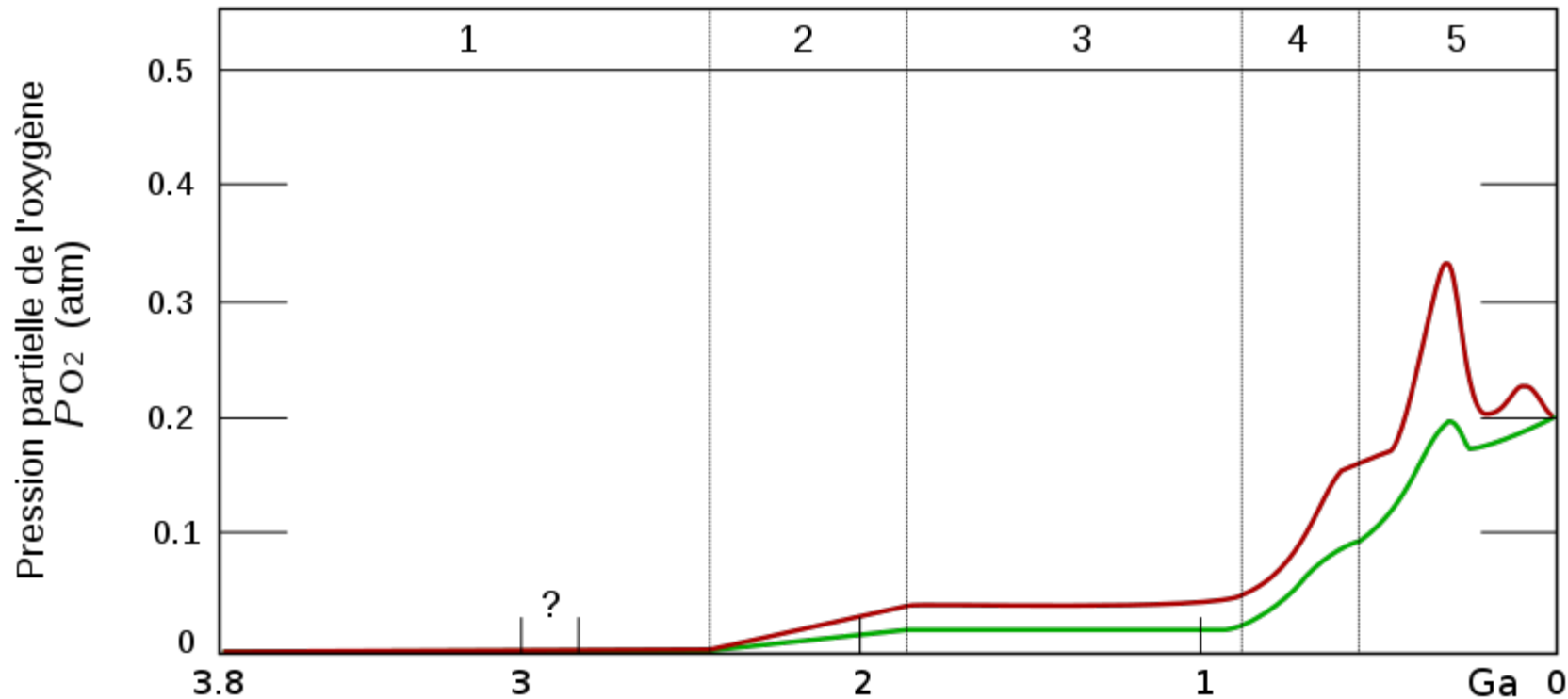
- **Type d'aides**
 - **Pr. Ch. Pison, déplacements et inscription congrès *via* honoraires comme consultant**
 - **CHUGA, recherche clinique *via* contrat unique DRCI**
- **Essais phase 2, 3 et 4, 5 *dernières années*, dispositifs médicaux, diagnostics et thérapeutiques, services à domicile**
 - **Actélion, ALK, Astra Zeneca**
 - **Bayer, Boehringer Ingelheim**
 - **Gilead**
 - **GlaxoSmithKline**
 - **MSD**
 - **Novartis**
 - **Pfizer**
 - **Roche**
 - **Sanofi, Stallergènes**
 - **PneumRx, PulmonX, Nuvaira, Bioparhom**
 - **AGIR@Dom**

Sommaire

- **Au commencement était une holocauste par l'oxygène**
- **Paradoxe oxygène et signal finement perçu**
- **Définition et traitement de l'hypoxémie**
- **Erreurs en Médecine, comment les surmonter ?**

Au commencement était la grande Oxydation / O₂

Les cinq étapes de l'évolution de l'atmosphère

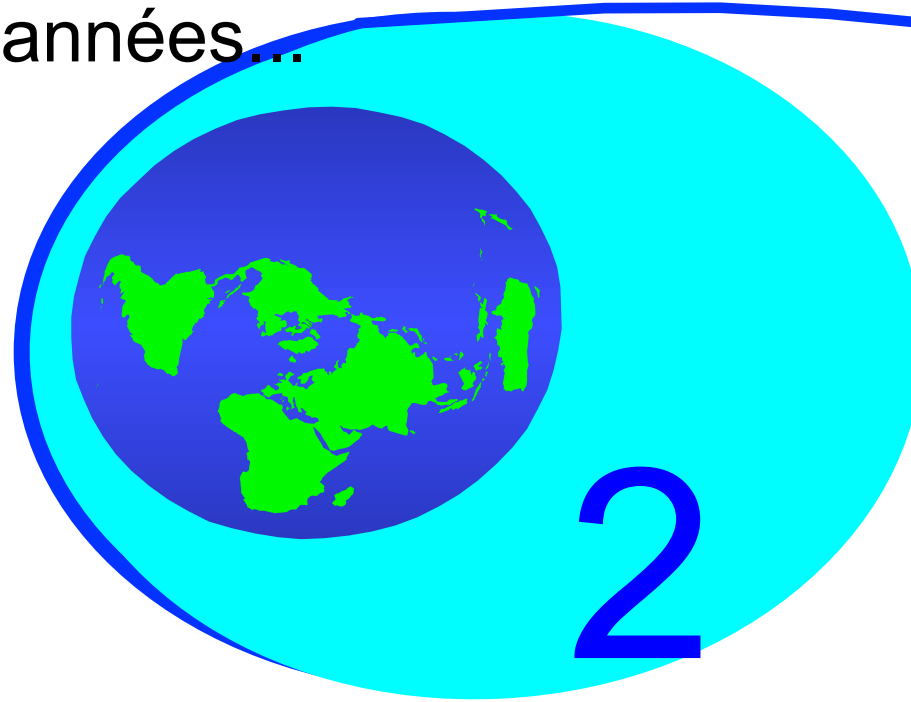


O₂ quasiment inexistant dans atmosphère terrestre avant archées et bactéries. O₂ à l'état libre apparaît pour la première fois en quantité significative durant le paléoprotérozoïque. Pendant le premier milliard d'années, tout le dioxygène produit par ces organismes se combine à du fer dissout dans les océans pour former des gisements de fer rubané. Quand ces puits d'oxygène sont saturés, l'O₂ libre commence à être relargué des océans, - 2,7 milliards d'années.

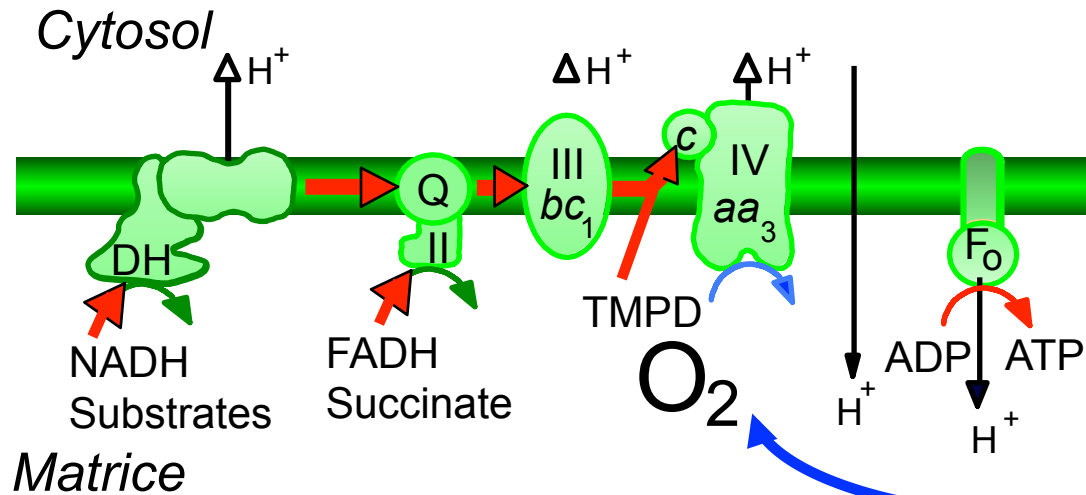
La présence d'une grande quantité O₂ dissout dans les océans et dans l'atmosphère peut avoir conduit à l'extinction des organismes anaérobies qui vivent alors, au cours de la crise écologique nommée la **Grande Oxydation** il y a environ **2,4 milliards d'années**. Toutefois, la respiration cellulaire utilisant le dioxygène permet aux organismes aérobies de produire beaucoup plus d'ATP que les organismes anaérobies, les aidant ainsi à dominer la biosphère terrestre.

Au commencement était la grande Oxydation / O_2

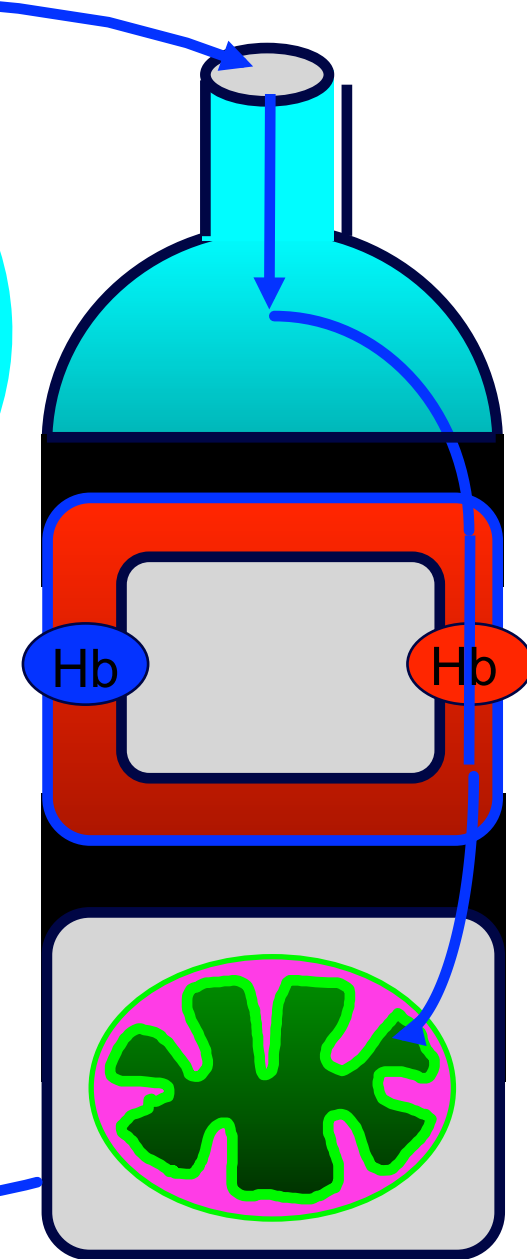
2,4 milliards d'années...



Cycle biochimique



Chaine respiratoire mitochondriale



Cascade respiratoire de l'Oxygène

Paradoxe Oxygène

Oxygène : plus qu'un nutriment essentiel

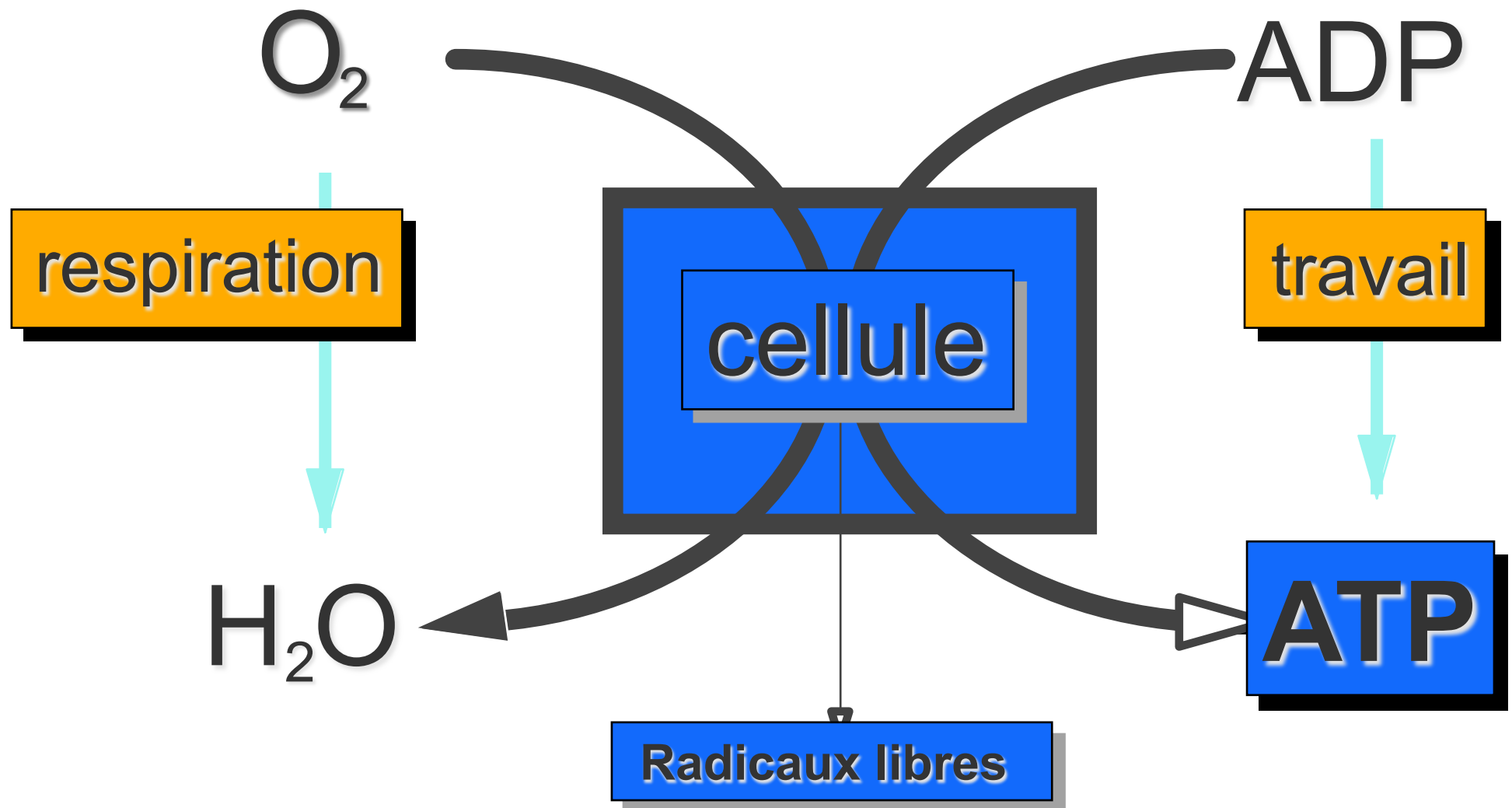
- tolérance très faible à l'anoxie
- participe à plus de 100 réactions enzymatiques

Stress oxydant permanent à gérer

- 10^5 lésions ADN à réparer / jour

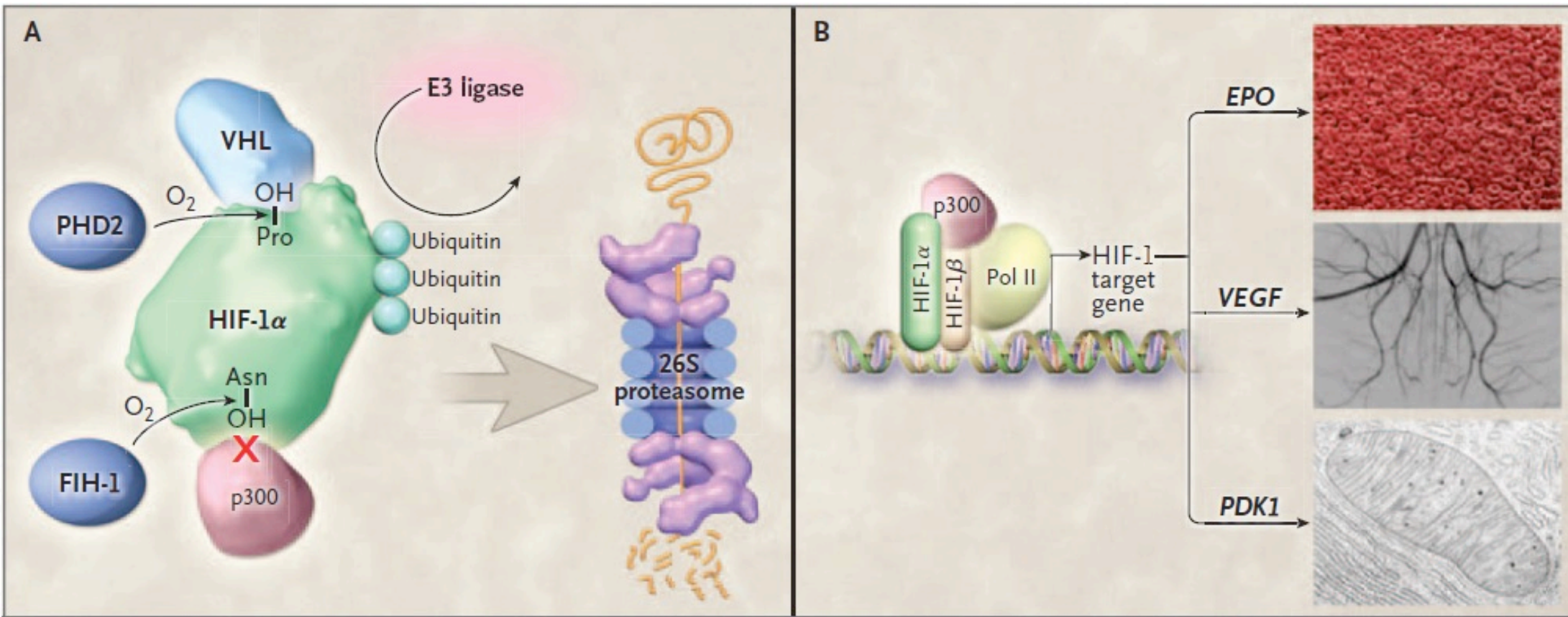
Paradoxe Oxygène

ou comment éviter d'aller de Charybde en Scylla



Un signal finement perçu

Hypoxia-Inducible Factor - HIF



Un signal finement perçu

Hypoxia-Inducible Factor - HIF

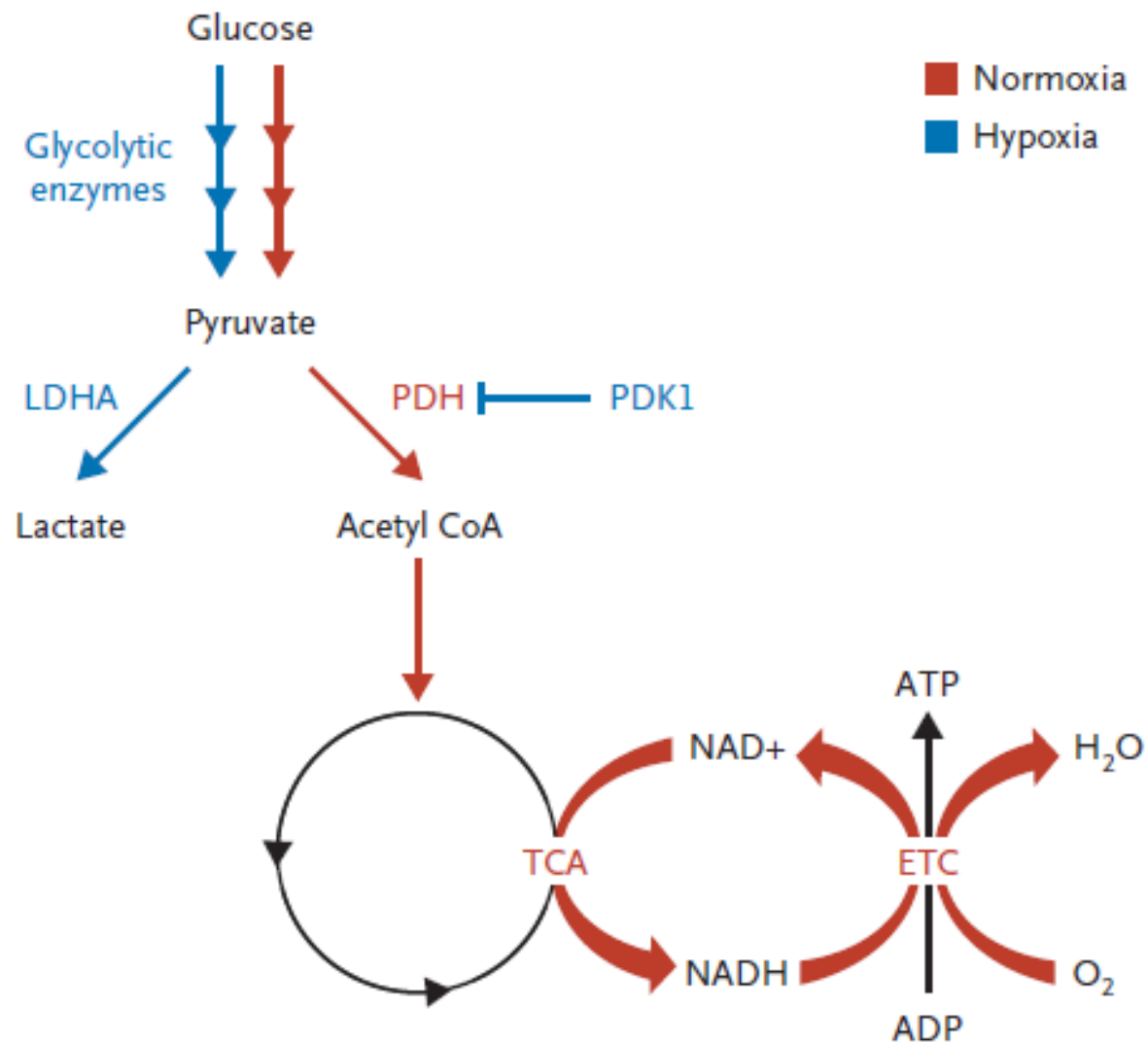


Figure 2. Regulation of Glucose Metabolism in Response to Changes in Cellular Oxygen Levels.

Hypoxémie: une situation fréquente et de mauvais pronostic

Hypoxémie Aiguë

- 26 % des entrées en médecine : $\text{SaO}_2 < 90\%$
RR décès 3,3 entre 4 à 7 mois
Bowton et al. Am J Med 1994; 97: 38-46

Hypoxémie Chronique

- Survie à 3 ans 35% sans O_2 versus 75% avec
Lancet 1981; 1: 681. Ann Intern Med 1980; 93: 391
- 26 140 patients traités OLD, suivis 10 ans : médiane 1 à 4 ans
Chailleux et al. Chest 1996; 109:741-9

Hypoxie : définitions et types

- **Apport insuffisant pour maintenir une fonction normale**
- **Modifications liées à la dépendance d'enzymes et de facteurs de transcriptions vis à vis de l'oxygène**
- **3 types d'hypoxie**
 - **simples**
 - **stagnantes**
 - **pseudohypoxies**

Définitions

■ Insuffisance Respiratoire

- faillite des mécanismes qui assurent l'hématose
- impossibilité du système respiratoire à maintenir des gaz du sang au repos, à l'effort et/ou pendant le sommeil normaux
- $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ou 8 kPa ($\text{SaO}_2 < 90\%$) quelque soit le niveau de la PaCO_2 .

■ Insuffisance Respiratoire Chronique

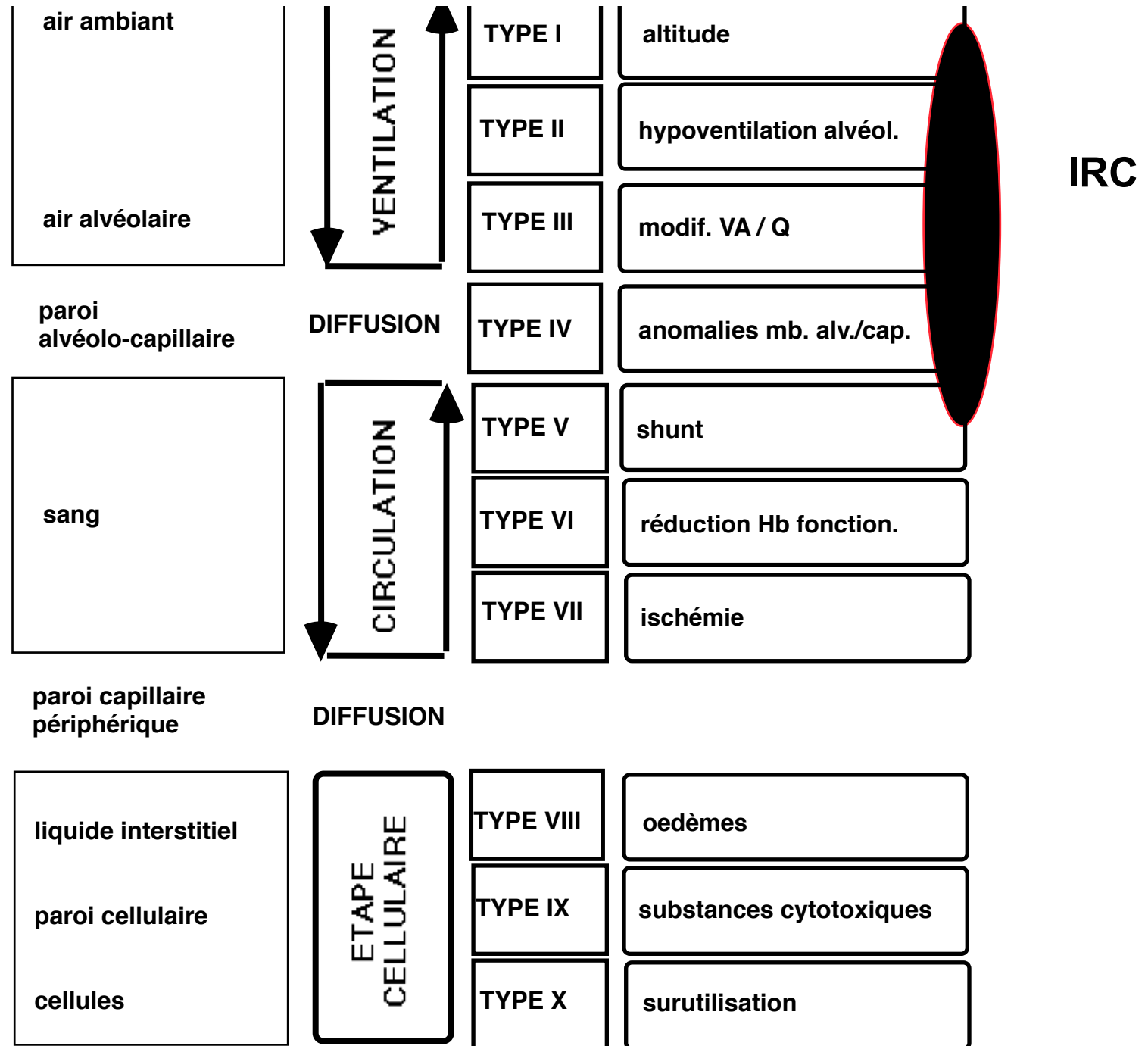
- hypoxémie en état stable, c.a.d. à distance (3 mois) d'une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë
- et constatée à plusieurs reprises

■ Insuffisance Respiratoire Chronique Grave $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$, $7,33 \text{ kPa}$

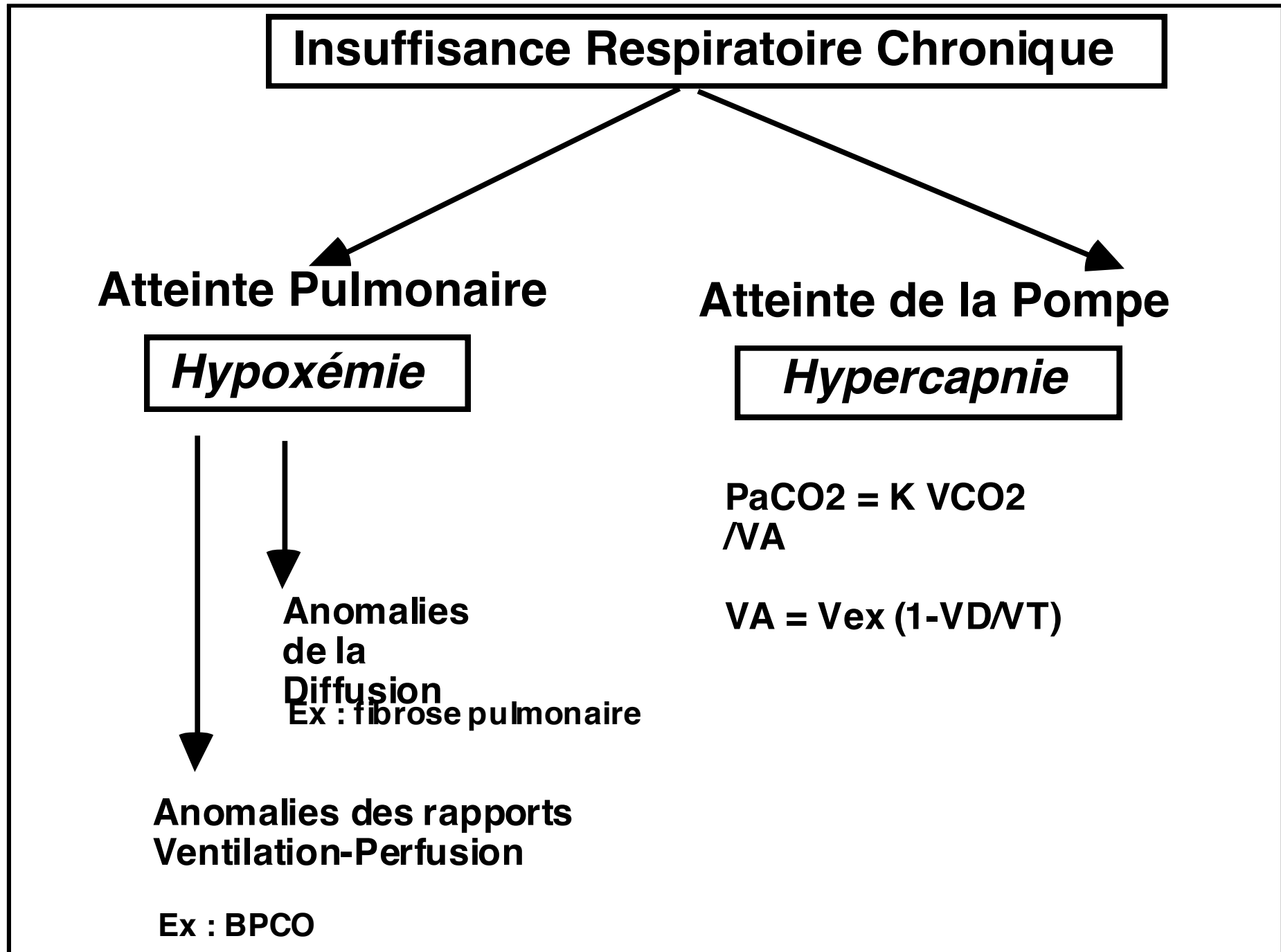
■ Insuffisance Respiratoire Aiguë

- baisse de la PaO_2 / valeurs antérieures
- pronostic vital / hypoxie et acidose

Les 10 types d'hypoxie Pr. Pierre Dejours



2 types d'Insuffisance Respiratoire Chronique



Oxygénothérapie à domicile

Enjeux français

- **1^{er} poste dépenses et croissance LPPR, 970 millions € en 2009**
Oxygénothérapie 372 millions €
- BPCO, 3,5 millions, 100 000 OLD, médiane 3 ans
- Mucoviscidose, 8 000
- Maladies neuromusculaires, SLA 40 000 + 8 000
- PID : 14/100 000, 160/100 000 après 75 ans
- HTAP, 7 000
- Insuffisance ventriculaire gauche, 1^{ère} cause de décès !
- Syndrome obésité –hypoventilation, 10% IMC > 40

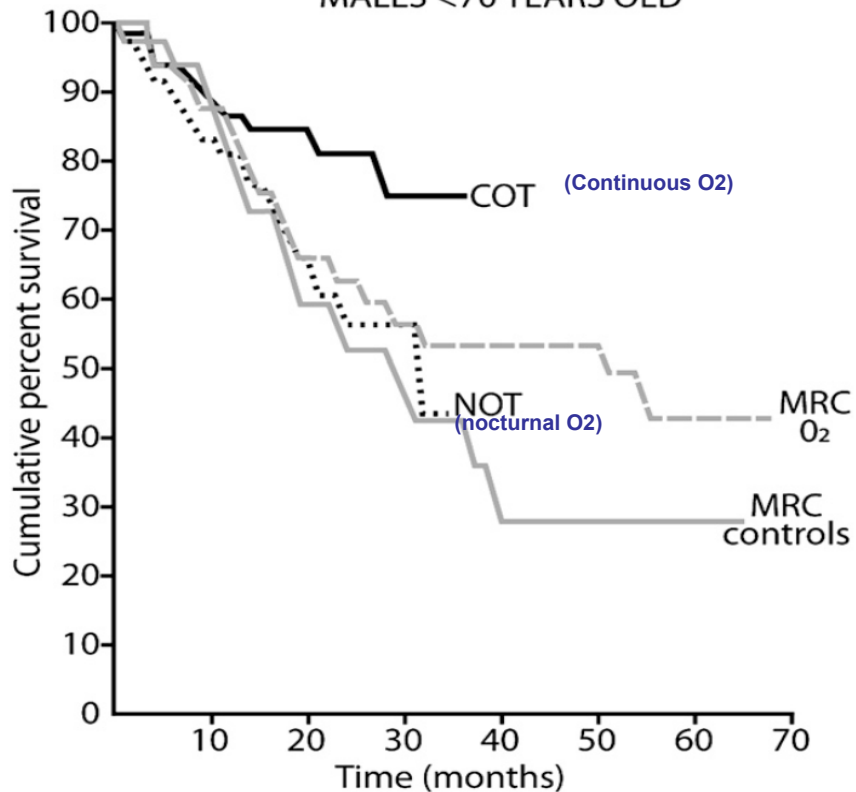


Oxygénothérapie chez les patients avec BPCO

- **Années 50** : crainte de l'oxygénothérapie
- **Années 60** : oxygénothérapie discontinuée
- **Années 70** : premières études sur oxygénothérapie, 5 patients BPCO hypoxémiques, O₂ tous les jours 15h/jour et chez 4 sur 5 patients: réduction d'HTAP et réduction de nombre d'exacerbations de décompensations cardiaques. Ces résultats justifient selon les auteurs une étude contrôlée randomisée
- **Années 80** : indications OLD à domicile si BPCO stable et PaO₂ < 55 mm Hg ou 7,3 kPa
- **Années 90** : discussion si désaturation nocturne ou diurne et si PaO₂ > 60 mm Hg
- **Années 10** : essai contrôlé et situations médicale aiguës

BPCO stable: indications d'oxygénothérapie

LONG TERM OXYGEN THERAPY
MRC AND NIH CONTROLLED TRIALS
MALES <70 YEARS OLD



Stoller JK, CHEST 2010

Hypoxaemia from disease progression
or recovering from acute exacerbation
 $P_{a,O_2} < 7.3$ kPa, $S_{a,O_2} < 88\%$
or
 $P_{a,O_2} = 7.3-7.8$ kPa + cor pulmonale,
polycythemia, with optimal medical
management

Prescribe oxygen
 $P_{a,O_2} > 8$ kPa ($S_{a,O_2} > 90\%$)
during rest, sleep and exertion

Titrate flow
rest ($S_{a,O_2} > 90\%$)
exertion add 1 L·min⁻¹
sleep add 1 L·min⁻¹

Hypoxaemia identified
during exacerbation?

No
Continue LTOT

Yes
Recheck ABG
30-90 days

$P_{a,O_2} < 7.3$ or $7.3-7.8$ kPa
+ cor pulmonale, polycythemia
during rest, sleep and exertion?

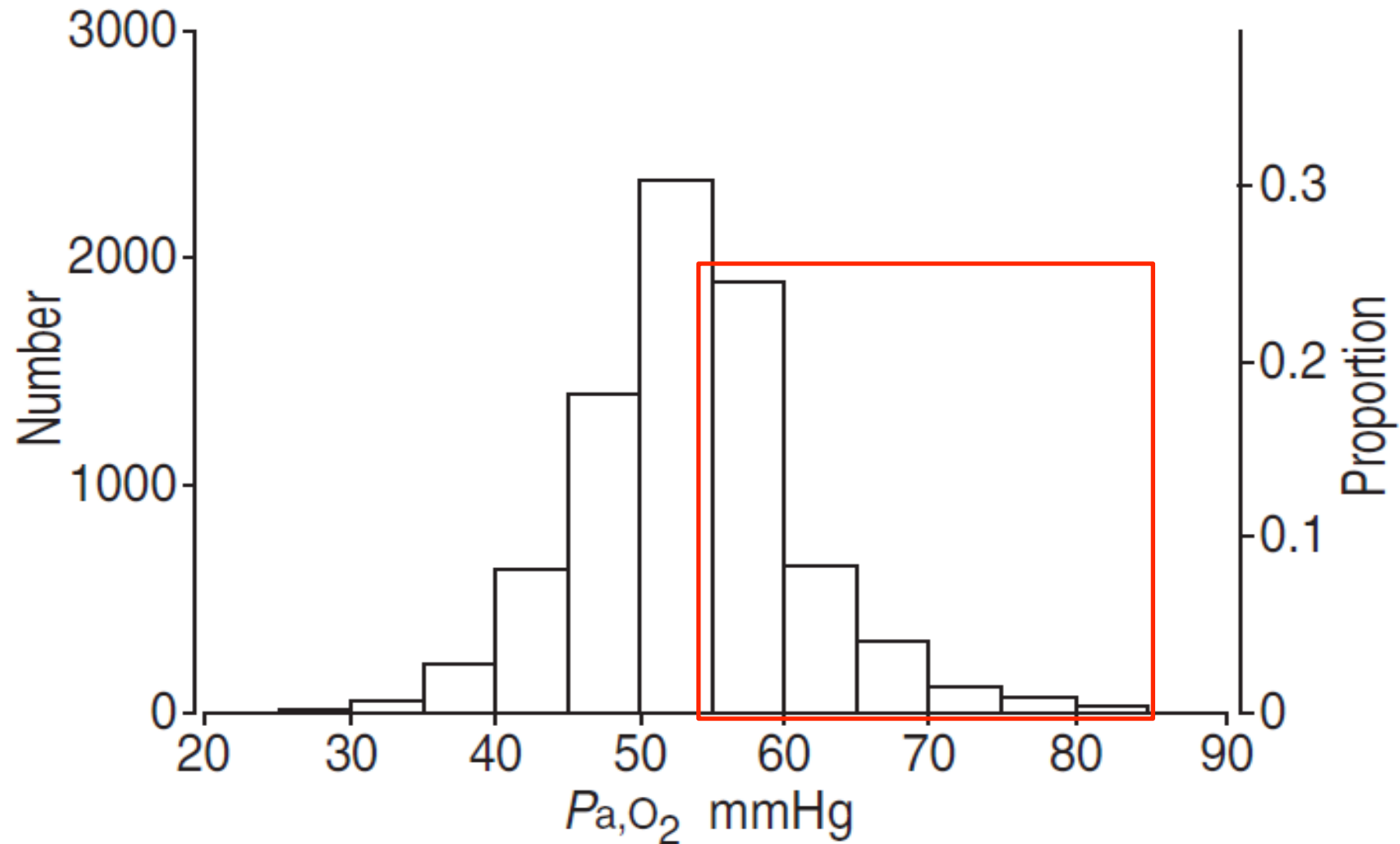
Yes
Continue LTOT

No
Discontinue
LTOT

Les critères
d'inclusion de
ces 2 études
ont été
directement
traduits en
pratique
clinique en
supposant que
15h suffisent...

Standards for the diagnosis and treatment of patients with
COPD. ATS/ERS-ERJ 2004; 23: 932-46

Les critères établis sont-ils respectés en pratique?



Veale D. ERJ. 1998; 12: 780-784

Oxygénothérapie nocturne chez les patients BPCO modéré à sévère avec des désaturations nocturnes?

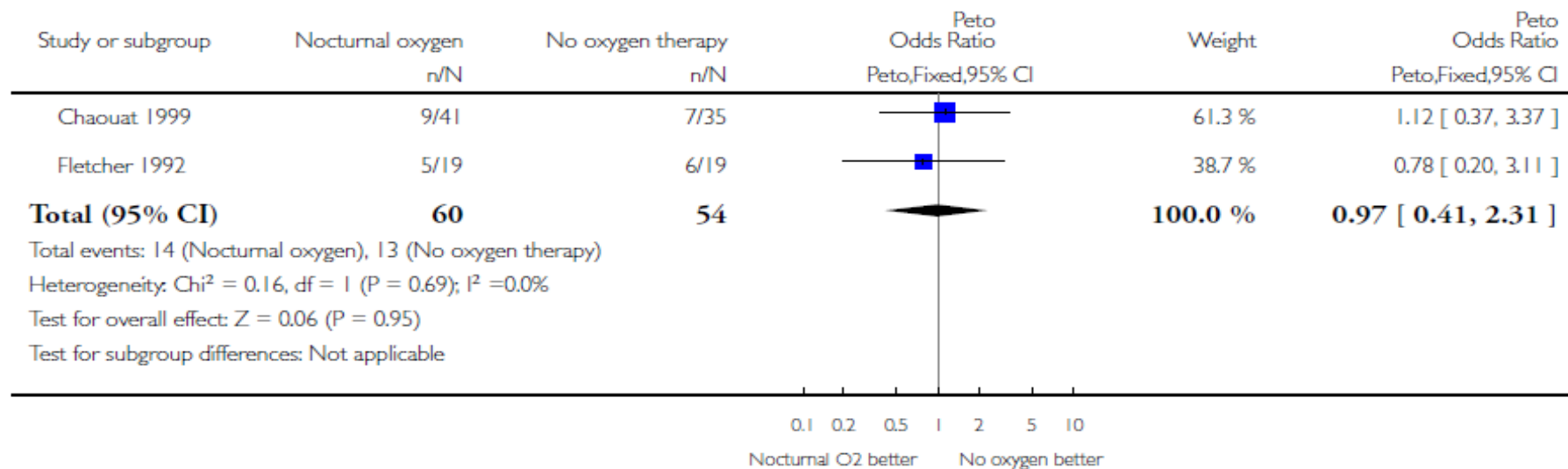


Analysis 3.27. Comparison 3 Nocturnal oxygen therapy versus room air with mild to moderate hypoxaemia; change from baseline, Outcome 27 Mortality at 36 months for Fletcher and mortality for Chaouat (mean follow-up 35.6 months).

Review: Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease

Comparison: 3 Nocturnal oxygen therapy versus room air with mild to moderate hypoxaemia; change from baseline

Outcome: 27 Mortality at 36 months for Fletcher and mortality for Chaouat (mean follow-up 35.6 months)



Aggregating the Chaouat and Fletcher studies in a meta-analysis:

« O₂ nocturne ne semble pas améliorer la survie des patients BPCO avec desaturations nocturnes »

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 27, 2016

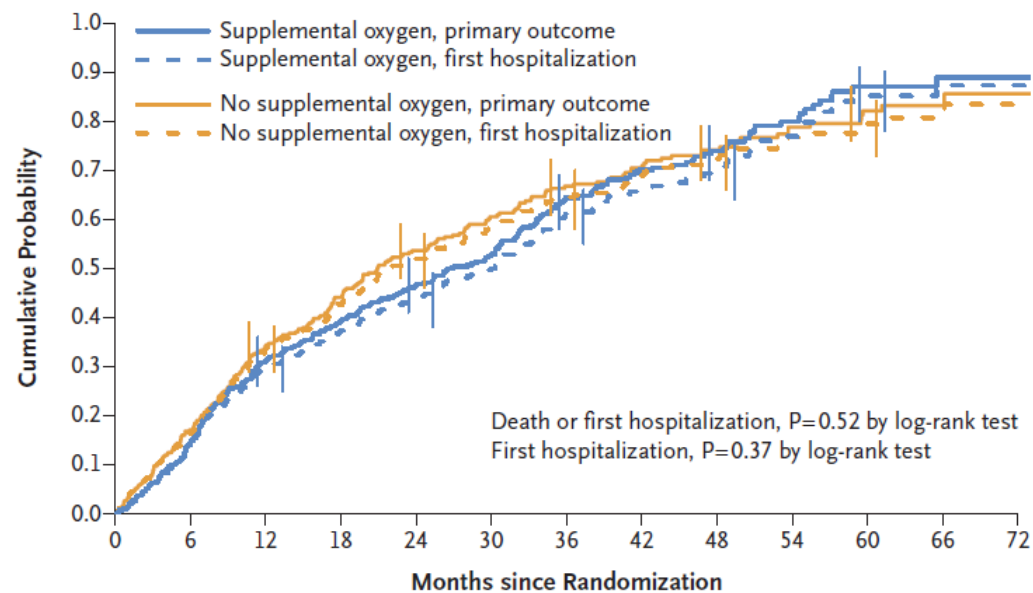
VOL. 375 NO. 17

A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation

The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group*

Effets d'une OLD sur la survie et le temps pour la 1^{ère} hospitalisation chez des patients avec BPCO avec SaO₂ entre 89% et 93% au repos et/ou pendant un test de marche de 6 minutes avec SaO₂ > 80% ≥ 5 min et < 90% ≥ 10 secondes

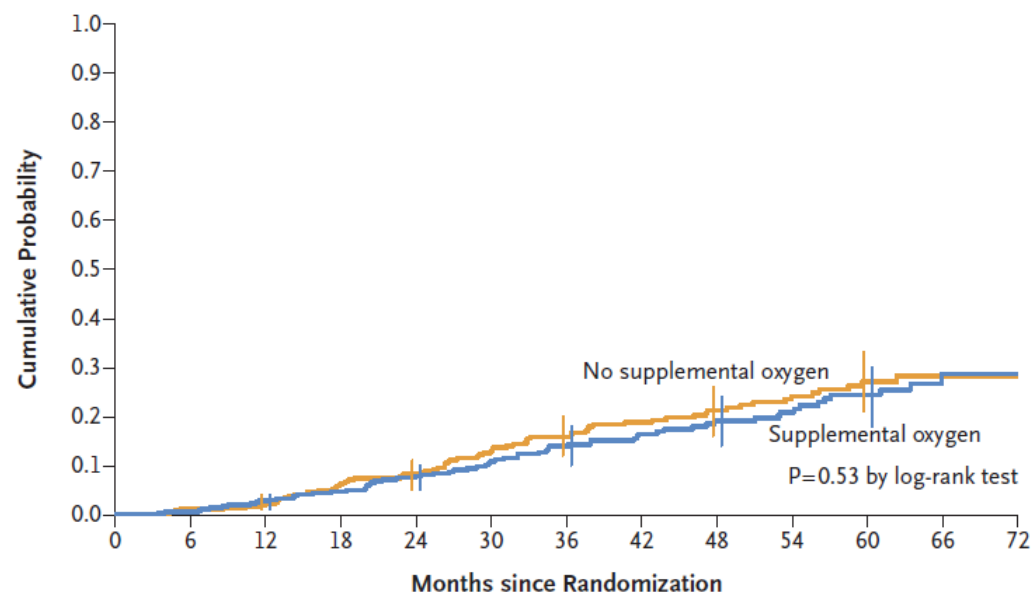
A Primary Outcome (Death or First Hospitalization) or First Hospitalization



No. at Risk

No supplemental oxygen	370	304	232	181	139	102	76	59	43	29	21	7	1
Supplemental oxygen	368	314	243	198	158	125	86	61	44	24	13	6	1

B Death



No. at Risk

No supplemental oxygen	370	366	362	319	295	242	210	177	152	120	88	33	10
Supplemental oxygen	368	366	358	321	294	245	216	184	149	116	88	33	8



Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial

Amy P Abernethy, Christine F McDonald, Peter A Frith, Katherine Clark, James E Herndon II, Jennifer Marcello, Iven H Young, Janet Bull, Andrew Wilcock, Sara Booth, Jane L Wheeler, James A Tulsky, Alan J Crockett, David C Currow

Summary

Lancet 2010; 376: 784–93

See [Comment](#) page 746

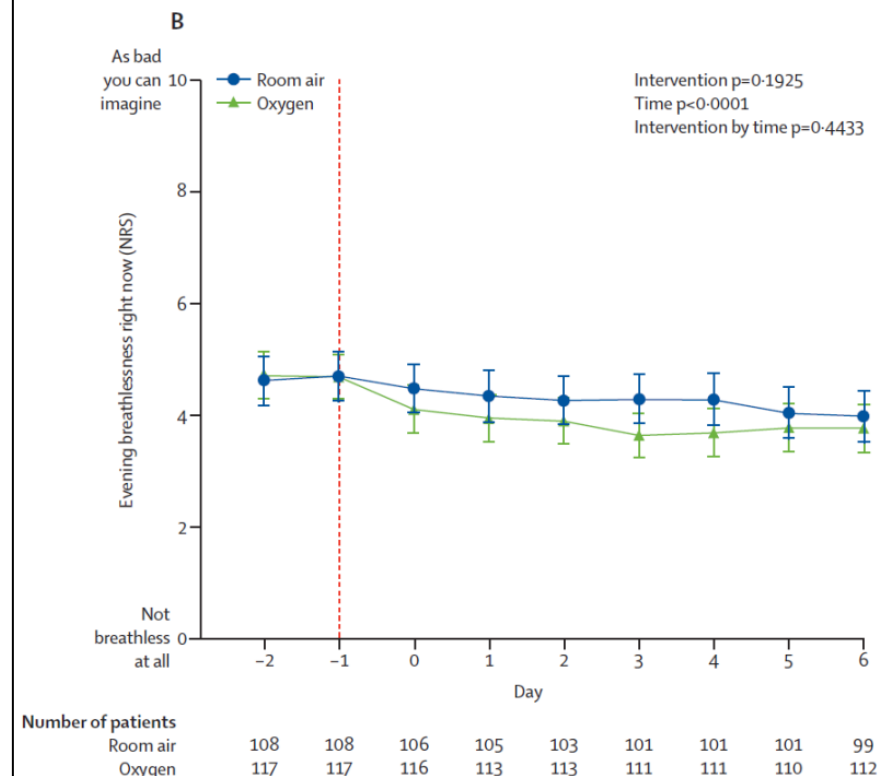
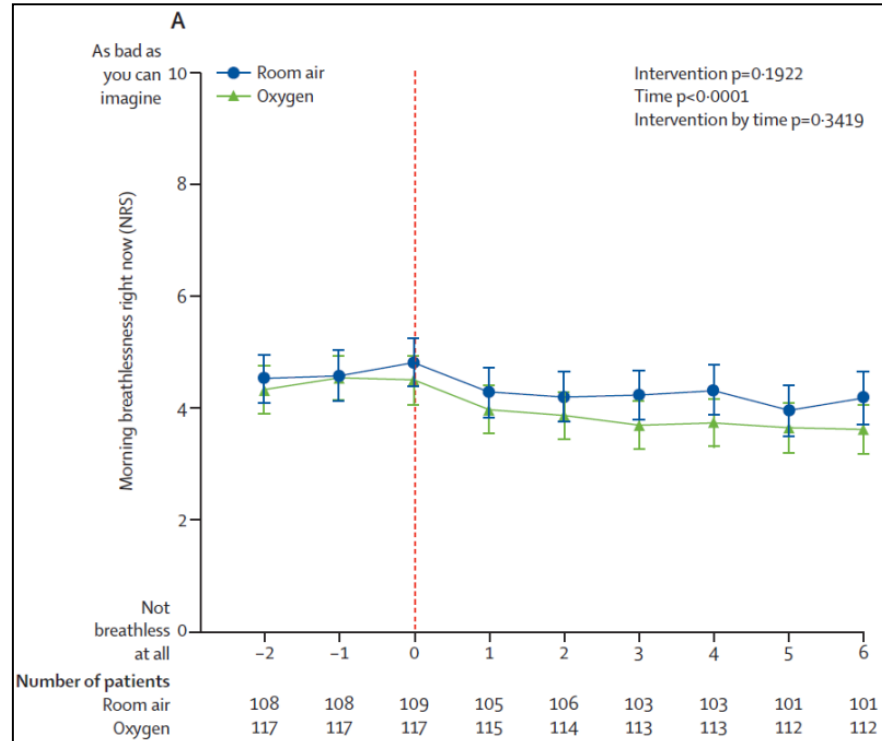
Department of Medicine,
Division of Medical Oncology
(A P Abernethy MD,
J L Wheeler MSPH), Department
of Biostatistics and
Bioinformatics
(J E Herndon II PhD),
Cancer Center Biostatistics
(J E Herndon II, J Marcello MS),
and Department of Medicine,
Division of General Internal
Medicine (Prof J A Tulsky MD),
Duke University Medical
Center, Durham, NC, USA;
Department of Palliative and
Supportive Services, Division
of Medicine, Flinders
University, Bedford Park, SA,
Australia (A P Abernethy,
Prof D C Currow BMed);
Southern Adelaide Palliative
Services, Repatriation General
Hospital, Daw Park, SA,
Australia (A P Abernethy,
Prof D C Currow); Austin
Health, VIC, Australia
(C F McDonald MBBS); Flinders
University and Repatriation
General Hospital, Adelaide, SA,
Australia (P A Frith MBBS);
Cunningham Centre for
Palliative Care, University of
Notre Dame, Sydney, NSW,

Background Palliative oxygen therapy is widely used for treatment of dyspnoea in individuals with life-limiting illness who are ineligible for long-term oxygen therapy. We assessed the effectiveness of oxygen compared with room air delivered by nasal cannula for relief of breathlessness in this population of patients.

Methods Adults from outpatient clinics at nine sites in Australia, the USA, and the UK were eligible for enrolment in this double-blind, randomised controlled trial if they had life-limiting illness, refractory dyspnoea, and partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) more than 7.3 kPa. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio by a central computer-generated system to receive oxygen or room air via a concentrator through a nasal cannula at 2 L per min for 7 days. Participants were instructed to use the concentrator for at least 15 h per day. The randomisation sequence was stratified by baseline PaO₂ with balanced blocks of four patients. The primary outcome measure was breathlessness (0–10 numerical rating scale [NRS]), measured twice a day (morning and evening). All randomised patients who completed an assessment were included in the primary analysis for that data point (no data were imputed). This study is registered, numbers NCT00327873 and ISRCTN67448752.

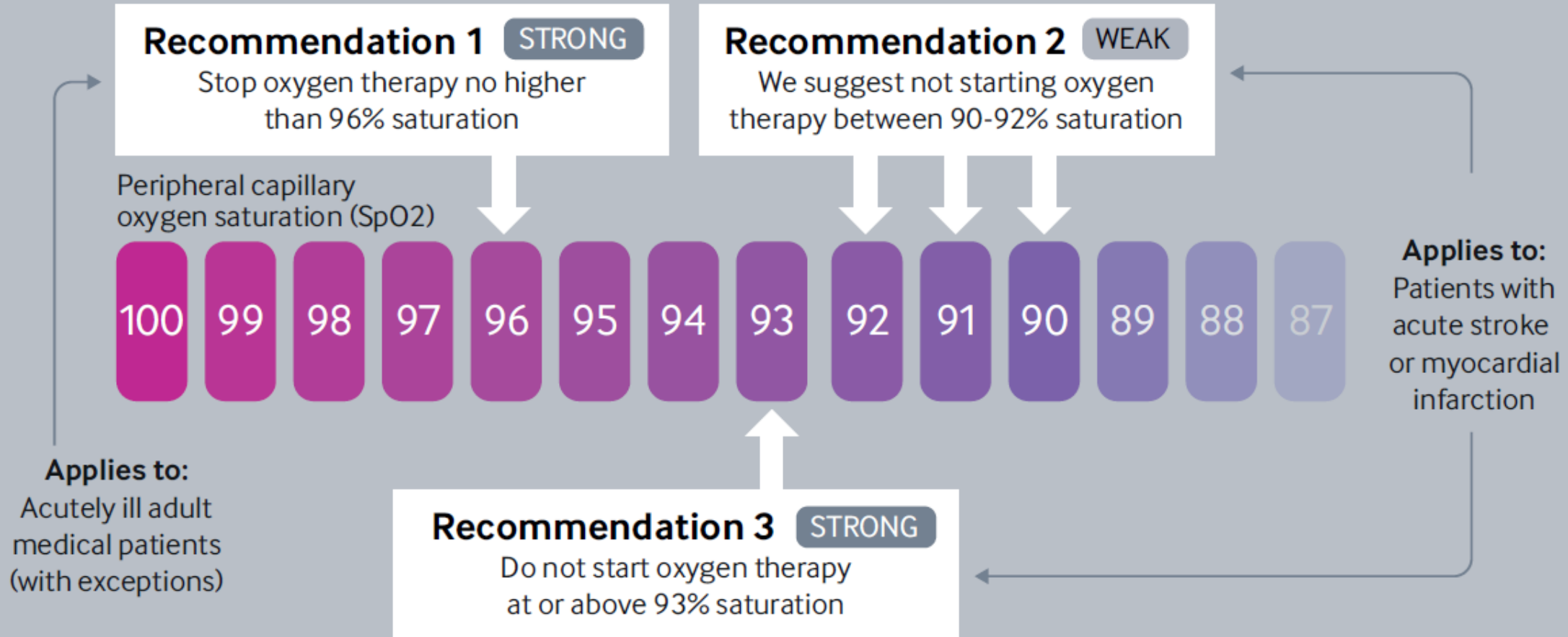
Findings 239 participants were randomly assigned to treatment (oxygen, n=120; room air, n=119). 112 (93%) patients assigned to receive oxygen and 99 (83%) assigned to receive room air completed all 7 days of assessments. From baseline to day 6, mean morning breathlessness changed by –0.9 points (95% CI –1.3 to –0.5) in patients assigned to receive oxygen and by –0.7 points (–1.2 to –0.2) in patients assigned to receive room air (p=0.504). Mean evening breathlessness changed by –0.3 points (–0.7 to 0.1) in the oxygen group and by –0.5 (–0.9 to –0.1) in the room air group (p=0.554). The frequency of side-effects did not differ between groups. Extreme drowsiness was reported by 12 (10%) of 116 patients assigned to receive oxygen compared with 14 (13%) of 108 patients assigned to receive room air. Two (2%) patients in the oxygen group reported extreme symptoms of nasal irritation compared with seven (6%) in the room air group. One patient reported an extremely troublesome nose bleed (oxygen group).

Interpretation Since oxygen delivered by a nasal cannula provides no additional symptomatic benefit for relief of refractory dyspnoea in patients with life-limiting illness compared with room air, less burdensome strategies should be considered after brief assessment of the effect of oxygen therapy on the individual patient.



Oxygénothérapie en aigu

Overview of recommendations



Conclusions temporaires

- 1. L'environnement terrestre a radicalement changé il y a 2,4 milliards d'année; what next?**
- 2. Paradoxe de l'oxygène et perception du niveau d'oxygène finement réglé**
- 3. Quelles leçons tirer de l'évolution de l'oxygénothérapie dans la BPCO ?**
- 4. Comment gère-t-on l'incertitude en médecine, voir les erreurs ?**