Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur Arnaud W. THILLE pour m'avoir encadré tout au long de ce travail de thèse. Tes conseils sont une aide précieuse et me permettent de progresser sans cesse.

Je remercie grandement le Professeur Alain MERCAT pour me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Votre présence lors de cette étape de ma vie universitaire est très importante pour moi.

Je remercie sincèrement le Professeur Cécile AUBRON et le Docteur Guillaume CARTEAUX pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse et pour le temps qu'ils ont consacré à évaluer ce travail.

Je tiens aussi à remercier le Professeur Emmanuel CANET pour avoir accepté d'être examinateur de ce travail de thèse sur une thématique dont il est un expert.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance au Professeur René ROBERT pour m'avoir accueilli dans son service quand j'étais interne, pour m'avoir poussé à faire de la Réanimation, pour m'avoir encouragé à faire de la recherche, et pour m'avoir guidé au cours de ces 10 dernières années.

Je remercie infiniment le Professeur Laurent BROCHARD pour son accueil chaleureux dans son laboratoire, pour m'avoir transmis une infime partie de son excitation pour la recherche en physiologie respiratoire et pour m'avoir fait rencontrer des gens formidables avec qui j'ai pu travailler dans la joie durant ce séjour inoubliable, notamment Tài Pham, Lu Chen, Mike Sklar, Tom Piraino, Giulia Cavalot, Nicole Philips, Irene Telias, Felipe Damiani, …

Merci au réseau REVA pour son soutien et à tous les investigateurs enthousiastes des centres de l'étude FLORALI-IM sans qui ce projet et cette thèse n'auraient pu aboutir.

Merci à mes collègues Jean-Pierre Frat, Anne Veinstein, Delphine Chatellier, Florence Boissier, Angéline Jamet, Florent Joly, Carole Guignon, Céline Delétage, Morgane Olivry, toutes les infirmières et les aides-soignantes du service de Médecine Intensive Réanimation de Poitiers pour m'avoir supporté dans tous les sens du terme.

Enfin, un immense merci à ma femme Dorothée pour son soutien indéfectible, à mes filles Cassandre et Agathe pour leur patience (on va attaquer les exposés comme promis !), à ma mère Marielle, à Michel, à Nathalie, à Mitou, à mes presque frères et sœurs, Antoine, Joséphine et Julia, et à ceux qui n'ont pas pu être présents Alain et Luc.

Je dédie cette thèse d'Université à mes grands-parents Pacha et Macha qui m'ont donné le goût de la curiosité et m'ont appris les fondements de la médecine humaine.

INTRODUCTION **3**

Definition de l'immunodepression 3

Definition et prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë 4

Problematique chez les patients immunodeprimes 7

État des lieux de la litterature 7

Hypothese de recherche 10

Objectif de la recherche 10

METHODES **11**

Étude de faisabilite (Étude 1) 12

Comment optimiser les reglages de la VNI ? (Étude 2) 15

Facteurs de risque d'echec de la VNI (Étude 3) 18

Effets physiologiques de l'OHD (Étude 4) 21

Estimation de la FiO_2 delivree au masque a haute concentration (Étude 5) 26

Protocole de l'etude randomisee controlee (Étude 6) 27

RESULTATS DES TRAVAUX PUBLIES **37**

Étude de faisabilite (Étude 1) 37

Comment optimiser les reglages de la VNI ? (Étude 2) 52

Facteurs de risque d'echec de la VNI (Étude 3) 77

Mecanismes responsables des effets physiologiques de l'OHD (Étude 4) 89

Estimation de la FiO_2 delivree au masque a haute concentration (Étude 5) 95

Protocole de l'etude randomisee controlee (Étude 6) 102

DISCUSSION **115**

Definition de l'insuffisance respiratoire aiguë 115

Le groupe OHD 118

Le groupe VNI 119

PERSPECTIVES **123**

Recommandations sur l'utilisation de la VNI 123

Comprendre la cause du deces des patients immunodeprimes 123

CONCLUSION 125

RÉFÉRENCES 126

ANNEXES 141

Annexe 1. Protocole de VNI de l'Hopital Henri Mondor de Creteil 141

Annexe 2. Courbe d'inclusion des patients dans le projet 144

Introduction

Définition de l'immunodépression

Le système immunitaire est composé de cellules et de nombreuses molécules dont l'action coordonnée permet de défendre l'organisme contre les agressions, qu'elles soient d'origine infectieuse ou non.[1,2] Les acteurs de l'immunité innée sont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les cellules présentatrices d'antigène, et les protéines du complément. Ils ont une action rapide et aspécifique. Les acteurs de l'immunité acquise sont des lymphocytes et les anticorps. Ils ont une action plus lente mais spécifique à l'agresseur.[1] Dans certaines situations, le fonctionnement du système immunitaire est altéré. En effet, dans les cancers solides, la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses est favorisée par une altération de la réponse immunitaire lymphocytaire, expliquant l'utilisation croissante de l'immunothérapie depuis quelques années.[3] Dans les hémopathies malignes, la prolifération incontrôlée de certaines cellules du système immunitaire peut entraîner une perte de fonction de ces cellules et une diminution de la production des autres lignées (cytopénies).[4] Certains traitements, tels que les chimiothérapies pour traiter les cancers solides ou les hémopathies, les corticoïdes pour les maladies de système, ou les traitements antirejet pour les receveurs de transplantation d'organes, altèrent également l'activité du système immunitaire et ainsi exposent à un risque accru d'infections.[5]

La prévalence de l'immunodépression est en augmentation. Si l'incidence des cancers solides et des hémopathies semble se stabiliser autour de 25 millions de nouveaux cas par an dans le monde,[6] l'amélioration de la survie à long terme a presque doublé dans les 40 dernières années dans les pays industrialisés,[7] augmentant de fait la prévalence des patients vivant avec un cancer. De même, la prévalence des patients avec une maladie de système et celle des patients receveurs d'une greffe d'organe progressent.[8,9]

Les patients immunodéprimés représentent environ 15% de toutes les admissions en Réanimation.[10] Alors que leur mortalité en cas d'admission pour une raison chirurgicale est de 10% à 30 jours, elle atteint 41% en cas d'admission pour une raison médicale.[11] La principale raison d'admission en Réanimation de ces patients pour une cause médicale est la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë.[12]

Définition et prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë

Définition de l'insuffisance respiratoire aiguë

L'insuffisance respiratoire aiguë est définie par une incapacité du système respiratoire à assurer les échanges gazeux.[13] Elle peut être hypoxémique de type I lorsqu'il existe une diminution de la pression partielle artérielle en dioxygène (PaO_2) < 60 mm Hg secondaire à une altération des échanges gazeux, ou hypercapnique de type II lorsqu'il existe une augmentation de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) > 45 mm Hg suite à un défaut de la fonction de pompe du système respiratoire (Figure 1).[13]

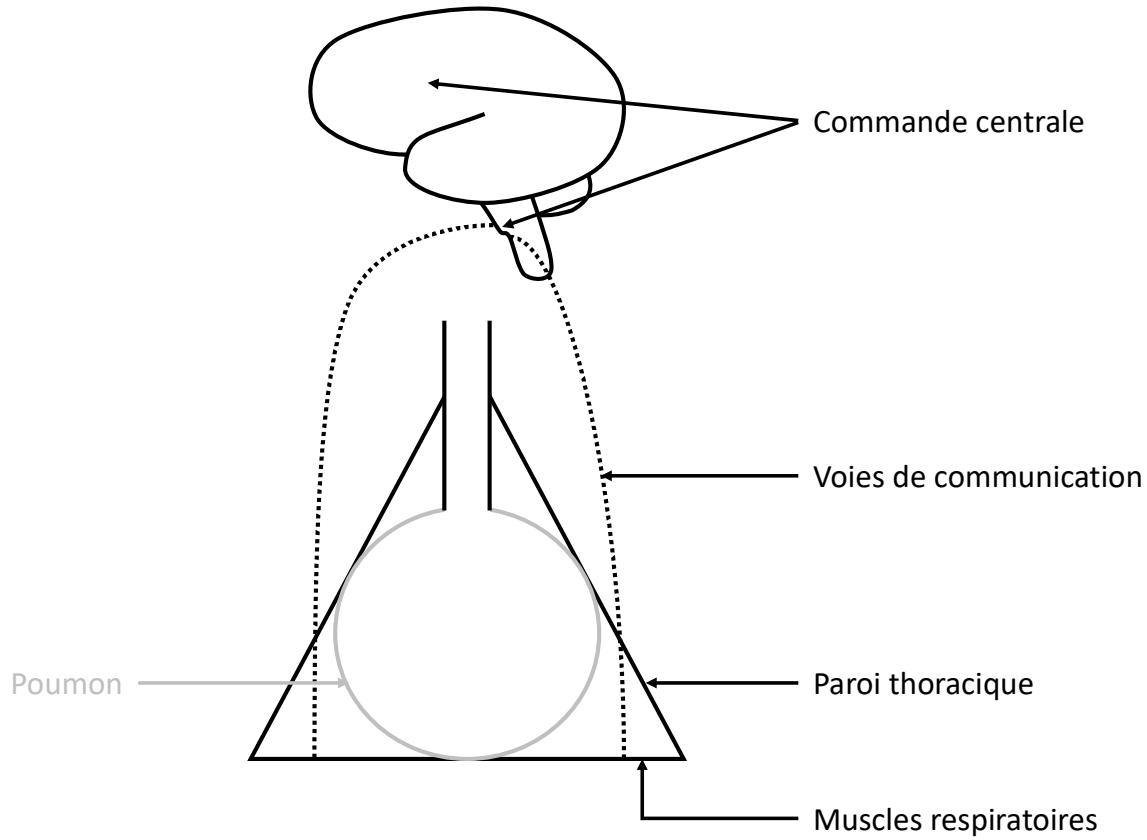


Figure 1. Représentation schématique du système respiratoire. Les poumons (gris) sont responsables des échanges gazeux. Ils sont actionnés par une pompe effectrice (noir) composée de muscles respiratoires et de la paroi thoracique, activés par une commande cérébrale et bulbaire au moyen de nerfs effecteurs.

Une autre classification proposée en 2006, distingue trois sous-groupes d'insuffisance respiratoire aiguë : l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique, l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique, et l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* définie par l'absence des deux diagnostics précédents.[14] Cette classification repose sur la réponse au traitement de l'insuffisance respiratoire

aiguë.[14] Alors que le traitement de première ligne de l'œdème pulmonaire cardiogénique et de l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique est consensuel[15] et largement appliqué,[16] le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* reste débattu.[15]

Les objectifs des traitements de l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* sont de corriger l'hypoxémie et de diminuer le travail respiratoire du patient.[17] Les différentes options thérapeutiques disponibles sont l'oxygénothérapie standard, la ventilation non invasive (VNI), l'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD), et la ventilation invasive.

Stratégies d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire aiguë de novo

L'oxygénothérapie standard

La première utilisation d'oxygénothérapie standard par voie inhalée continue date de 1890 chez une patiente atteinte de pneumonie basale droite.[18] Ses bénéfices physiologiques et sa méthode d'administration ont été décrits par Haldane dès 1917 (Figure 2).[19] Elle permet d'atteindre des fractions inspirées en oxygène (FiO_2) entre 65 et 75% chez des volontaires sains au repos, mais il existe peu de données chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë.[20,21] Son utilisation au moyen de lunettes nasales ou d'un masque (simple, avec une valve à effet Venturi, ou à réservoir) est restée le traitement de référence de l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* au XXème siècle.[22]

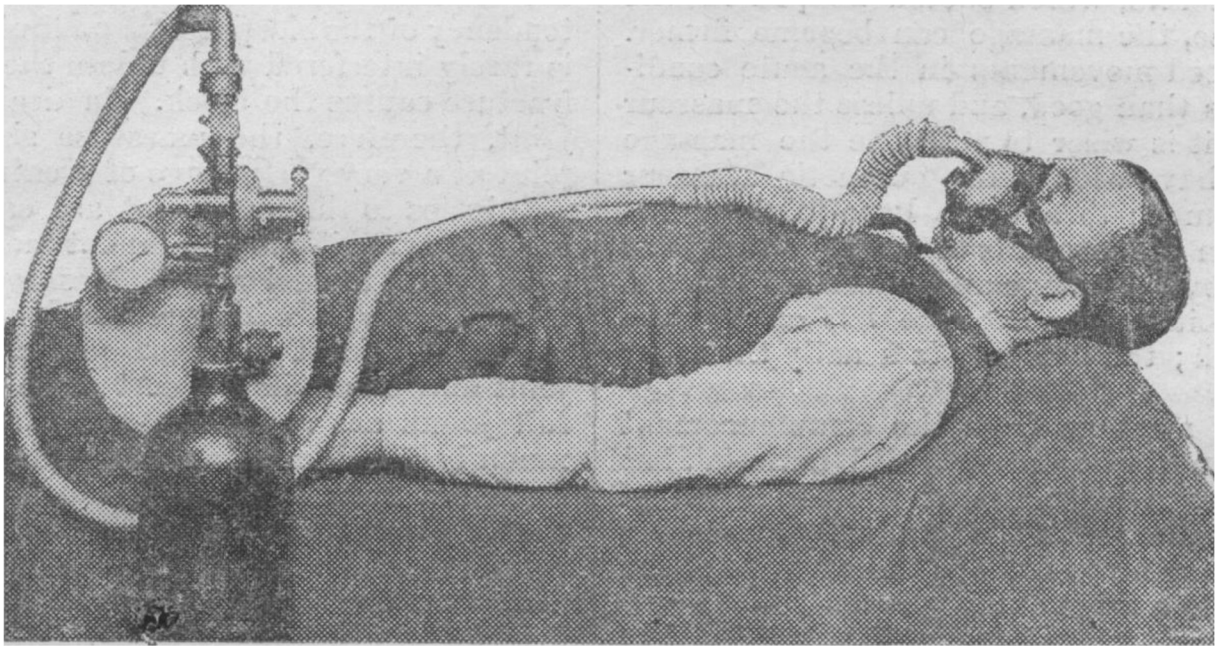


Figure 2. Dispositif élaboré par la société Siebe & Gorman permettant de délivrer de l'oxygène jusqu'à 10 L/min au moyen d'un masque facial (issu de [19]).

La ventilation non invasive

La VNI consiste en l'administration d'une pression positive délivrée par un ventilateur au moyen d'un masque appliqué de manière étanche sur le visage.[23] Cette pression positive peut être continue (*continuous positive airway pressure* ou CPAP) ou alterner deux niveaux de pression (*pressure support ventilation* ou PSV, ou *bilevel positive airway pressure* ou BiPAP). Comparée à l'oxygénothérapie standard, la VNI diminue le travail respiratoire et améliore l'oxygénation chez les patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) selon la définition de Berlin,[24] défini par une insuffisance respiratoire aiguë de novo avec des infiltrats pulmonaires bilatéraux.[25] Cette alternative séduisante est actuellement le traitement de première ligne de l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* et du SDRA dans 16% des cas,[16,26] et dans 21% des cas chez les patients immunodéprimés.[27]

L'oxygénothérapie nasale à haut débit

L'OHD est un dispositif délivrant un mélange de gaz (air et O_2) humidifié et réchauffé au moyen de canules nasales.[28] Le mélange de gaz peut atteindre 60 L/min et la FiO_2 maximale délivrée est supérieure à celle obtenue sous oxygénothérapie standard au masque à 15 L/min.[21] Comparée à l'oxygénothérapie standard, l'OHD diminue le travail respiratoire et améliore l'oxygénation chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*,[29,30] expliquant potentiellement son utilisation croissante dans les services de Réanimation.[31]

Ventilation mécanique invasive

La ventilation mécanique invasive est le traitement de recours ultime de l'insuffisance respiratoire aiguë. Elle nécessite une anesthésie générale dans le but d'insérer une sonde trachéale reliée à un ventilateur. Les recommandations pour régler le ventilateur dans le SDRA ont pour but d'en diminuer la mortalité,[32] mais leur mise en application reste partielle.[33] Toutes causes confondues, la ventilation mécanique invasive est utilisée chez près de 800 000 patients par an aux USA.[34] Elle est associée à une mortalité d'environ 30%,[35] qui atteint 46% dans les formes les plus sévères de SDRA.[33] Comparée à la VNI, la ventilation mécanique invasive est associée à plus de complications, notamment infectieuses et circulatoires, et à une durée de séjour prolongée.[36]

Problématique chez les patients immunodéprimés

Le support ventilatoire de première ligne chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë est la ventilation mécanique invasive dans 37 à 79% des cas.[37,38] Cependant leur mortalité est très élevée et atteint 51 à 72% des cas.[12,38] Par conséquent, différentes stratégies ont été tentées afin de d'éviter l'intubation et de diminuer la mortalité des patients immunodéprimés atteints d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

État des lieux de la littérature

Au début des années 2000, deux études randomisées ont rapporté une diminution des taux d'intubation et de mortalité chez les patients immunodéprimés traités par VNI en comparaison à l'oxygénothérapie standard pour une insuffisance respiratoire aiguë (Table 1).[39,40] En raison de ces résultats, la VNI a été recommandée dans cette indication avec un niveau de preuve faible et un grade modéré.[41,42]

Table 1. Résumé des premières études randomisées testant la VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients immunodéprimés.

Auteur	Année	N	Bras de traitement	Intubation, n (%)	Mortalité en Réanimation, n (%)
Antonelli *et al.*[39]	2000	40	Oxygénothérapie standard	14 (70%)	10 (50%)
			VNI	4 (20%)	4 (20%)
Hilbert *et al.*[40]	2001	52	Oxygénothérapie standard	20 (77%)	18 (69%)
			VNI	12 (46%)	10 (38%)

Cependant les bénéfices de ces études ont été remis en cause. Tout d'abord, les études étaient monocentriques, limitant la reproductibilité des résultats et portaient sur des effectifs faibles. Par ailleurs, les taux d'intubation des bras contrôle étaient très élevés. De plus, dans l'étude d'Antonelli et collaborateurs, 9 des 40 patients avaient un œdème aigu pulmonaire,[39] une situation clinique pour laquelle la VNI a fait preuve de son efficacité en comparaison avec l'oxygénothérapie.[43] Enfin, dans l'étude d'Hilbert et collaborateurs, la VNI n'avait de bénéfice que dans le sous-groupe des 32 patients avec une hémopathie maligne ou une neutropénie, empêchant de généraliser les résultats à l'ensemble des patients immunodéprimés.[40]

En outre, des études de cohorte réalisées par la suite ont remis en cause les résultats des études randomisées susmentionnées. D'une part, les taux d'intubation des patients traités par VNI étaient plus élevés, entre 40 et 71%, remettant en cause la validité externe des études randomisées précédentes.[38,44–49] D'autre part, certaines études ne retrouvaient pas de diminution de la mortalité chez les patients immunodéprimés traités par VNI en comparaison à la ventilation invasive,[12,50] alors que d'autres décrivaient une surmortalité chez les patients intubés après échec de la VNI.[44,51–54]

En 2015, une étude randomisée multicentrique (IVNICTUS) a comparé la VNI à l'oxygénothérapie chez 374 patients immunodéprimés. Dans cette étude, les taux d'intubation (45% dans le groupe oxygénothérapie *vs.* 38% dans le groupe VNI) et de mortalité (27% dans le groupe oxygénothérapie *vs.* 24% dans le groupe VNI) n'étaient pas différents entre les deux groupes de randomisation. Cependant, il est important de noter que les taux d'intubation et de mortalité étaient beaucoup plus bas que dans les deux études randomisées réalisées au début des années 2000,[39,40] probablement en lien avec des critères d'inclusion moins restrictifs et par conséquent, une moindre sévérité respiratoire des patients à l'inclusion (Table 2).[55]

Table 2. Comparaison des critères d'inclusion et des caractéristiques cliniques à l'inclusion dans les trois études randomisées comparant la VNI à l'oxygénothérapie.

	Antonelli *et al.*[39]		**Hilbert *et al.*[40]**		**Lemiale *et al.*[55]**	
Critères d'inclusion						
Fréquence respiratoire (/min)	≥ 35		> 30		> 30	
	et		et		ou	
PaO_2/FiO_2 (mm Hg)	≤ 200		≤ 200		≤ 285*	
Estimation de la FiO_2	Masque Venturi		Masque Venturi		Table de conversion[56]	
Caractéristiques cliniques à la randomisation selon le bras de randomisation						
	O_2	VNI	O_2	VNI	O_2	VNI
Fréquence respiratoire (/min)	37 ± 1	38 ± 3	36 ± 3	35 ± 3	25 [21-30]	27 [21-31]
PaO_2/FiO_2 (mm Hg)	129 ± 30	129 ± 30	136 ± 23	141 ± 24	130 [86-205]	156 [95-248]

Les résultats sont présentés en moyenne ± écart-type ou médiane [25ème – 75ème percentile].

* PaO_2 < 60 mm Hg en air ambiant

De plus, 38% des patients recevaient de l'OHD (significativement plus dans le groupe oxygénothérapie que dans le groupe VNI) dans l'étude IVNICTUS.[55] Or dans l'étude FLORALI publiée

quelques mois plus tôt, les 106 patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* traités par OHD avaient une mortalité plus basse que les 94 patients traités par oxygénothérapie standard ou les 110 patients traités par VNI.[57] Par conséquent, il est possible que l'utilisation de l'OHD ait atténué les différences entre les deux groupes dans l'étude IVNICTUS.[58] En effet, dans une analyse post-hoc du sous-groupe des 82 patients immunodéprimés inclus dans l'étude FLORALI, les patients traités par OHD avaient des taux d'intubation (31%) et de mortalité (15%) significativement plus bas que ceux traités par VNI (65% et 42%, respectivement).[59] En revanche, les patients immunodéprimés inclus dans l'étude FLORALI avaient, à la randomisation, une sévérité respiratoire plus proche de ceux des premières études randomisées[39,40] que de l'étude IVNICTUS[55] (fréquence respiratoire à 32 ± 5 /min et 33 ± 8 /min, respectivement dans les bras OHD et VNI, et PaO_2/FiO_2 avec une FiO_2 mesurée sous oxygénothérapie ≥ 10 L/min à 138 ± 60 mm Hg et 149 ± 63 mm Hg, respectivement dans les bras OHD et VNI).[59] Cependant, l'étude FLORALI excluait les patients neutropéniques, empêchant la généralisation de ces résultats à l'ensemble des patients immunodéprimés.

Par ailleurs dans les études IVNICTUS et FLORALI, le protocole de VNI était critiqué par des experts, suggérant qu'un autre protocole de VNI aurait permis d'obtenir de meilleurs résultats dans le bras VNI des deux études.[60,61]

Au vu des données de la littérature, il apparaît que :

1. Les patients immunodéprimés sont le plus souvent admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë.
2. Leur mortalité en cas d'intubation et de mise sous ventilation mécanique invasive est extrêmement élevée.
3. Les bénéfices de la VNI, suggérés il y a près de 20 ans, sont désormais remis en cause par des études de cohortes et par des études randomisées récentes, mais dont le protocole de VNI pourrait être amélioré (en termes de durée quotidienne de VNI et de volumes courants plus petits).
4. L'OHD semble un traitement prometteur dans cette indication.

Hypothèse de recherche

Notre hypothèse de recherche est qu'il est possible d'optimiser les réglages de la VNI et de l'OHD afin de comparer leurs effets dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients immunodéprimés.

Objectif de la recherche

L'objectif final de ce travail est de conduire une étude méthodologiquement rigoureuse comparant les effets de la VNI et de l'OHD, réglés afin d'en maximiser les effets bénéfiques, sur le pronostic des patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

Méthodes

La démarche méthodologique de notre projet s'est effectuée en plusieurs étapes. Avant de débuter une étude prospective randomisée multicentrique, nous avons tout d'abord réalisé une étude de faisabilité rétrospective dans le but de tenter de reproduire les résultats de l'étude FLORALI. Cette première étape nous a aidé à élaborer l'hypothèse de recherche de l'étude randomisée. Puis, nous avons comparé les différents protocoles de VNI utilisés dans les précédentes études randomisées au moyen d'une revue systématique de la littérature afin d'identifier les réglages les plus susceptibles d'améliorer la performance de la VNI et de parer aux limites des dernières études randomisées réalisées sur le sujet. Ensuite, nous avons analysé de manière combinée deux études précédemment publiées afin d'identifier les facteurs de risque d'échec de la VNI dans le but d'identifier les variables respiratoires à surveiller sous VNI. Au cours d'une mobilité d'un an dans le laboratoire du Dr Brochard à Toronto (Canada), nous avons eu l'opportunité de développer un modèle de ventilation spontanée sous OHD sur banc et de mener une étude sur des volontaires sains dans le but d'élucider les mécanismes responsables des effets physiologiques de l'OHD. Puis nous avons essayé d'affiner les critères d'inclusion de l'étude randomisée en comparant les différentes méthodes disponibles au lit du malade pour estimer la FiO_2 des patients traités par oxygénothérapie standard au masque. Enfin, grâce aux résultats des travaux menés et au soutien d'un réseau de recherche, nous avons conduit une étude prospective multicentrique binationale comparant l'OHD à la VNI avec des réglages optimisés chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë.

Étude de faisabilité (Étude 1)

Cadre de l'étude

Ce travail a été mené dans le service de Médecine Intensive Réanimation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers. Le CHU de Poitiers a une capacité d'environ 1300 lits de court séjour. Il dispose d'un service d'Oncohématologie, seul établissement de la région habilité à prendre en charge les patients atteints de leucémies aiguës. Plus d'une centaine de greffes de cellules souches hématopoïétiques, dont une trentaine d'allogreffes, y sont réalisées chaque année.[62] Le service d'Oncologie médicale, également centre de recours régional en cancérologie, réalise environ 4500 admissions par an.[63] Ces deux services sont réunis physiquement au sein d'une structure de 136 lits, le Pôle Régional de Cancérologie. Le CHU de Poitiers abrite également un service de Néphrologie où sont réalisées entre 80 et 90 transplantations rénales par an.[64] Il est également centre de référence de l'amylose AL et des maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales, et traite des patients venant de la France entière.

Le service de Médecine Intensive Réanimation est composé de 15 lits de Réanimation permettant la mise en place de traitements de suppléance vitale lourde telle que la ventilation invasive ou l'épuration extra-rénale, et de 6 lits de Surveillance Continue prenant en charge des patients moins sévères situés à un étage différent du service de Réanimation. L'équipe médicale est composée de 7 praticiens équivalent temps plein assurant la continuité des soins 24h/24 et 7j/7. Chaque année, plus de 1800 avis diagnostiques ou thérapeutiques sont donnés, et environ 800 patients sont admis dans le service, dont environ 20% de patients d'oncohématologie (données du service), soit 30% de plus que la moyenne européenne (15%).[10] L'équipe paramédicale est composée de binômes infirmier aide-soignant prenant en charge chacun 3 patients le jour et 4 patients la nuit.

Par conséquent, de très nombreux patients immunodéprimés sont admis chaque année au CHU de Poitiers et dans le service de Médecine Intensive Réanimation. La taille réduite de l'établissement est un atout, facilitant la communication entre les différents intervenants de la prise en charge des patients. Ainsi, le service de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Poitiers était un lieu privilégié pour réaliser une étude rétrospective chez les patients immunodéprimés.

Conception de l'étude

Pratiques du service

Les premiers dispositifs d'OHD furent utilisés dans notre unité seuls ou en association avec la VNI à partir de 2008. La simplicité d'utilisation et la bonne tolérance rapportée par les patients furent les principaux déterminants d'une large utilisation de l'OHD dans notre unité. En raison de la surveillance rapprochée nécessaire chez ces patients, du fort risque d'intubation après échec du traitement de première ligne, et de l'éloignement géographique avec la Réanimation, les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë ne sont habituellement pas admis dans l'unité de Surveillance Continue du service, mais plutôt dans l'unité de Réanimation.

Typologie de l'étude de faisabilité

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective monocentrique dans le but de reproduire les résultats de l'étude FLORALI[57] dans le sous-groupe des patients immunodéprimés chez qui la VNI était recommandée « de façon non certaine » par la Société de Réanimation de Langue Française.[41] L'étude incluait les patients depuis 2007, début de l'informatisation des comptes rendus d'hospitalisation.

Choix de la population d'intérêt

Tous les types d'insuffisance respiratoire aiguë (*de novo*, œdème pulmonaire cardiogénique, exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique) étaient inclus contrairement à l'étude FLORALI qui incluait uniquement des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*. Le but initial était de pouvoir tester les effets de l'OHD et de la VNI selon la cause de l'insuffisance respiratoire aiguë. Finalement, le faible nombre de patients avec un œdème pulmonaire cardiogénique ou une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique ne permettait pas de faire d'analyse en sous-groupe.

De même, tous les types d'immunodépression tels que définis par l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) étaient inclus dans l'analyse.

Choix du critère de jugement principal

Dans l'étude FLORALI, les taux de mortalité en Réanimation et à J90 étaient plus bas chez les patients traités par OHD que chez ceux traités par oxygénothérapie standard ou VNI, alors que le

critère de jugement principal (le taux d'intubation) n'était pas différent entre les 3 groupes. Par conséquent, le critère de jugement principal choisi pour l'étude préliminaire était la mortalité. Le risque d'avoir de nombreux patients perdus de vue à J90 nous a fait considérer l'évaluation du critère de jugement principal à J28.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux de mortalité à J28 des patients traités par VNI à celui des patients traités par OHD. Les objectifs secondaires étaient de comparer les taux d'intubation, de mortalité en Réanimation et de mortalité des intubés entre les deux groupes.

Implications pour le projet de recherche

Les objectifs spécifiques au projet de recherche étaient de vérifier la validité de l'hypothèse du projet de recherche, de valider l'objectif principal et d'estimer sa fréquence de survenue, et d'évaluer le taux de recrutement par an.

Comment optimiser les réglages de la VNI ? (Étude 2)

Cadre de l'étude

Dans le traitement du SDRA, les réglages du volume courant[65] et de la pression expiratoire positive (PEP),[66–69] sont des déterminants majeurs du pronostic. Les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique *de novo* traités par VNI ont un risque d'intubation élevé, pouvant atteindre 64% des cas.[70] Les facteurs intrinsèques au traitement par VNI associés à son succès ont été recherchés dans la littérature.

L'utilisation continue de la VNI a été suggérée par certains experts comme une manière efficace pour éviter le recours à la ventilation invasive dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique *de novo*.[71] Or à notre connaissance, l'utilisation continue de la VNI n'a jamais été comparée à son utilisation intermittente.

La tolérance de la VNI est associée au succès de la technique.[16] Comparée aux ventilateurs de Réanimation, l'utilisation de ventilateurs dédiés à la VNI permet de réduire les asynchronies patient-ventilateur,[72] un facteur important de la tolérance à la VNI.[73]

L'utilisation d'un casque pour réaliser la VNI a récemment été associée à moins d'échecs et à une meilleure survie que l'utilisation d'un un masque facial.[74] Or les niveaux de PEP différaient entre les 2 groupes de traitement. Ainsi, il n'était pas possible de distinguer l'influence de l'interface de celle du niveau de PEP dans cette étude.

Curieusement, aucune des méta-analyses récentes sur l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo*[75] ou des patients immunodéprimés[76] n'a évalué ni même discuté les différences des protocoles de VNI évalués.

Conception de l'étude

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature comparant les différentes composantes du protocole de VNI (durée des séances, type de ventilateur, PEP, interface) sur le taux d'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*.

Choix des études analysées

A notre connaissance, ces caractéristiques n'ont jamais été comparées directement dans des études randomisées. Une méta-analyse « classique » comparant de manière groupée et pondérée deux bras

de traitement n'a pu être réalisée. Nous avons donc comparé, entre les différentes conditions, les taux de prévalence de l'intubation dans les études sélectionnées, de manière groupée et pondérée.

De plus, le protocole de VNI utilisé n'est jamais publié dans les études de cohortes. Par conséquent, seules les études randomisées dont les patients d'au moins un groupe de traitement recevaient de la VNI ont été sélectionnées.

Enfin, l'utilisation de la VNI dans l'œdème aigu pulmonaire cardiogénique[43] et l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive[77] étant consensuelles, l'analyse s'est focalisée sur son utilisation dans l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo*, actuellement débattue.[15]

Méthodologie de la sélection des études

Lors de la conception de l'étude, il est rapidement apparu que la terminologie utilisée pour évoquer l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique *de novo* était très hétérogène : « *acute respiratory failure* »,[36] « *severe hypoxemic respiratory failure* »,[78] « *acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory failure* »,[79] « *acute lung injury*»,[80] « *acute respiratory distress syndrome* »[74] ...

De même, la dénomination de la VNI était variable : « *noninvasive ventilation* »,[39] « *noninvasive positive-pressure ventilation* »,[36] « *noninvasive positive-pressure mechanical ventilation* »,[81] « *continuous positive airway pressure* »[79].

De plus, certaines études incluaient des patients avec une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique et des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique *de novo*.[82]

Ainsi, la recherche ciblée par mots-clés paraissait alors complexe. Nous avons donc utilisé une méthodologie de recherche en deux temps.[83] Dans un premier temps, une recherche informatisée a été réalisée avec les mots-clés du *Medical Subject Headings* afin d'identifier tous les articles portant sur la VNI et l'insuffisance respiratoire aiguë afin d'avoir une sensibilité élevée dans la détection des articles d'intérêt. Dans un second temps, une sélection manuelle, article par article, a été réalisée afin d'augmenter la spécificité des études retenues dans l'analyse. Cette sélection avait l'objectif d'exclure tout d'abord toutes les études spécifiques aux insuffisances respiratoires aiguës autre que *de novo*. Ainsi, seules celles incluant exclusivement ou partiellement des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* étaient sélectionnées. Puis, les études mélangeant des patients avec plusieurs types d'insuffisance respiratoire aiguë étaient littéralement disséquées dans le but d'extraire uniquement les données des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique *de novo*.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de tester l'influence de la durée des séances de VNI sur le taux d'intubation des patients traités par VNI pour une insuffisance respiratoire aiguë dans les études randomisées précédemment publiées. Les objectifs secondaires étaient de tester l'influence du type de ventilateur, de l'interface et du niveau de PEP sur ce taux d'intubation.

Analyse statistique

La méthodologie de l'étude a été déclarée dans le registre PROSPERO (CRD42018095087). L'analyse statistique et la rédaction du manuscrit ont été faits en accord avec les recommandations PRISMA sur les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses.[84]

Valorisation du travail

Ce travail a fait l'objet du mémoire de Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires de Réanimation de l'inter-région Ouest du Dr Marie-Anne Hoppe (année universitaire 2019-2020).

Implications pour le projet de recherche

L'objectif spécifique au projet de recherche était de déterminer les éléments du protocole de VNI, tels que la durée des séances, le type de ventilateur, l'interface et le niveau de PEP réglé qui pourraient influencer le taux d'intubation des patients. Le but étant de fournir aux patients des centres participants le protocole de VNI le plus efficace pour éviter l'intubation.

Facteurs de risque d'échec de la VNI (Étude 3)

Cadre de l'étude

En 2017, les experts des recommandations internationales de l'*European Respiratory Society* et de l'*American Thoracic Society*, n'avaient pas pu formuler de recommandation sur l'utilisation de la VNI chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë de novo en raison des résultats contradictoires des études randomisées publiées.[15] En revanche chez les patients immunodéprimés, l'utilisation de la VNI est suggérée en raison de la diminution des taux d'intubation et de mortalité en comparaison avec l'oxygénothérapie.[15]

L'étude LUNG-SAFE est une étude prospective observationnelle multicentrique internationale. Sur une période de 4 semaines, elle a permis l'inclusion de plus de 2800 patients avec un SDRA admis dans 459 services de Réanimation localisés dans 50 pays.[33] Dans une analyse secondaire, le risque d'intubation des patients immunodéprimés était plus élevé que celui des patients immunocompétents (10% vs. 6%, respectivement, p = 0.002).[27] Or le score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), illustrant la sévérité des défaillances d'organes était plus élevé chez les patients immunodéprimés que chez les patients immunocompétents (7 ± 4 vs. 6 ± 4, respectivement, p = 0.03).[27] Or la sévérité des défaillances d'organes était un facteur de risque indépendant d'échec de la VNI.[26] De plus, des mesures de limitation des thérapeutiques actives étaient plus fréquemment prises chez les patients immunodéprimés que chez les immunocompétents.

Par conséquent, en l'absence d'ajustement, il n'est pas certain que les patients immunodéprimés aient un risque d'échec de la VNI plus élevé que les autres.

Conception de l'étude

Description des études

Cette étude est une analyse post-hoc de 2 études précédemment publiées.

L'étude FLORALI est une étude multicentrique randomisée contrôlée comparant l'oxygénothérapie standard, l'OHD et la VNI chez 310 patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*.[57] Elle a été conduite entre Février 2011 et Avril 2013 dans 23 centres en France et en Belgique grâce au financement du Ministère de la Santé et au soutien du réseau de Recherche Européen en Ventilation Artificielle (REVA). L'utilisation des données de l'étude a pu être possible grâce à l'investigateur-coordonnateur de l'étude, le Dr Jean-Pierre Frat, médecin dans notre unité.

La cohorte de patients hypoxémiques est une étude observationnelle monocentrique rétrospective dans le service de Réanimation à l'hôpital Henri Mondor de Créteil.[85] Elle a été conduite entre juin 2008 et juin 2011 dans cette unité de 24 lits où les patients hypoxémiques étaient traités par VNI selon un protocole préétabli (Annexe 1). Les données ventilatoires étaient collectées prospectivement.

Sélection des patients

Les deux études incluaient des patients avec une fréquence respiratoire ≥ 25/min et/ou des signes clinique de détresse respiratoire aiguë, un PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg, et excluaient ceux avec une $PaCO_2$ ≤ 45 mm Hg.[57,85]

Les deux études partageaient les critères d'exclusion, tels que les patients avec un œdème pulmonaire cardiogénique et ceux avec une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique. L'exclusion des patients qui n'étaient pas traités par VNI dans l'étude FLORALI (ceux randomisés pour être traités par OHD ou oxygénothérapie standard)[57] permettait d'avoir une cohorte homogène de patients avec une insuffisance hypoxémique *de novo*. De plus, les patients avec une décision de non-intubation étaient exclus. En effet, une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives était prise chez plus d'un tiers des patients immunodéprimés traités par VNI dans l'étude LUNG-SAFE (41 des 122 patients, 34%). Ainsi l'inclusion de ces patients dans l'analyse risquait de minorer le taux d'échec réel de la VNI et de majorer le taux réel de mortalité.

Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient de comparer les taux d'intubation et de mortalité en Réanimation des patients traités par VNI pour une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* selon l'état immunitaire, après ajustement.

Analyse statistique

Les facteurs indépendamment associés à l'intubation dans la population globale étaient identifiés au moyen d'une régression logistique pas-à-pas descendante incluant les facteurs associés à l'intubation en analyse univariée avec une valeur de $p < 0.15$. L'Indice de Gravité Simplifié 2 (IGS), score de sévérité calculé à l'admission en Réanimation, n'était pas considéré dans le modèle de régression logistique en raison de la colinéarité avec l'immunodépression.[86] En effet, l'existence d'une neutropénie, de métastases d'un cancer solide ou d'une hémopathie augmentent l'IGS. De plus, ce score est calculé tardivement, avec les pires valeurs relevées dans les 24 h suivant l'admission en

Réanimation, période durant laquelle près de la moitié des patients avec une insuffisance respiratoire hypoxémique traités par VNI sont intubés.[87] Ainsi, l'analyse s'est centrée sur les facteurs précoces d'intubation, comme ceux relevés après 1 h de VNI. Une méthodologie identique était appliquée pour identifier les facteurs indépendamment associés à la mortalité en Réanimation.

Ensuite, les deux groupes de patients (immunodéprimés et immunocompétents) étaient appariés selon un score de propension calculé selon les différences entre les 2 groupes à l'admission, les facteurs indépendamment associés à l'intubation décrits dans la littérature et selon les facteurs associés à l'intubation identifiés dans l'analyse multivariée.

Implications pour le projet de recherche

Les objectifs spécifiques au projet de recherche étaient de déterminer les variables physiologiques associées à l'intubation et à la mortalité dans le but de définir les limites de l'utilisation de la VNI dans le protocole du projet de recherche.

Effets physiologiques de l'OHD (Étude 4)

Durant l'année universitaire 2018-2019, nous avons eu l'opportunité de travailler sur les mécanismes responsables des effets physiologiques de l'OHD dans le laboratoire de recherche du Dr Brochard à Toronto (Canada).

Description du laboratoire

Le laboratoire de recherche est situé dans le *Saint Michael's Hospital* à Toronto, proche du service de Réanimation Médico-Chirurgicale auquel il est rattaché. Il est piloté par le Dr Brochard, spécialiste internationalement reconnu dans le domaine de la physiologie respiratoire et de la ventilation artificielle. Son équipe de recherche est composée d'un inhalothérapeute (Thomas Piraino) présent de manière permanente, de 3 *clinical and research fellows* (Dr Tài Pham, Dr Lu Chen, Dr Irene Telias) présents pour une durée prolongée (3 à 5 ans) et de 2 à 4 *research fellows*, stagiaires durant une année.

Des travaux collaboratifs sont menés avec de nombreuses autres équipes de recherche à Toronto (Dr Goligher et Dr Ferguson – *Toronto General Hospital* ; Pr Kavanagh – *Sick Kids*) mais aussi à l'étranger (Dr Amato – Brésil ; Dr Cornejo – Chili ; Dr Mercat, Dr Diehl et Dr Carteaux – France ; Dr Mancebo – Espagne ; Dr Mauri, Dr Bellani et Dr Antonelli – Italie ; Dr Zhou – Chine). De nombreux champs de la recherche en ventilation artificielle sont balayés, de la recherche animale aux essais cliniques, en passant par les études physiologiques ou mécanistiques.

Cadre de l'étude

L'OHD a montré des résultats cliniques prometteurs dans différentes situations cliniques telles que l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique *de novo*,[57] l'exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique, la période post-opératoire de chirurgie cardiaque,[88] ou la période post-extubation.[89,90]

Comparée à l'oxygénothérapie standard, l'OHD permet d'améliorer l'oxygénation, la ventilation alvéolaire, le confort, et de diminuer le travail respiratoire dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou hypercapnique.[29,91] Toutefois, les mécanismes responsables de ces effets physiologiques n'ont pas été complètement élucidés. De plus, ces effets physiologiques n'ont jamais été comparés à ceux de la pression positive continue (CPAP).

Étude sur banc

Matériel

Un simulateur de respiration spontanée (ASL 5000, IngMar Medical, Pittsburg, USA) a été utilisé pour simuler des efforts respiratoires. Cet appareil est composé d'un piston dont le mouvement à l'intérieur d'un cylindre est contrôlé par ordinateur. Le mouvement du piston est gouverné par l'équation du mouvement su système respiratoire :

$$P_{AW} = P_0 + R_{RS} \times \dot{V} + \frac{V}{C_{RS}}$$

Où P_{AW} est la pression des voies aériennes, P_0 est la pression de départ, R_{RS} est la résistance du système respiratoire, $\dot{V}$ est le débit de gaz, C_{RS} est la compliance du système respiratoire, et V est le volume.

La compliance et la résistance du système respiratoire simulé sont réglables, et les efforts respiratoires spontanés sont générés avec une pression musculaire déterminée. L'ASL mesure la pression trachéale entre le piston et l'extérieur de l'appareil, il mesure le volume délivré, et calcule le débit. Il a été utilisé dans de nombreux travaux sur banc afin de simuler des efforts respiratoires ou mimer le comportement d'un poumon ventilé passivement.[72,92,93]

L'ASL 5000 était connecté à l'arbre trachéo-bronchique d'un mannequin habituellement utilisé pour l'entrainement à l'intubation disposant d'un pharynx et d'un larynx (Laerdal Medical, Stavanger, Norvège) à l'aide d'un dispositif fait maison. La bouche du mannequin était maintenue close à l'aide de ruban adhésif.

L'extrémité d'un cathéter nasopharyngé de 10 French était placée en arrière de la luette afin de mesurer la pression nasopharyngée, comme décrit dans les études mesurant la pression nasopharyngée sous OHD,[94–96] et le cathéter était connecté à un transducteur de pression (TSD160 series, Biopac Systems, Goleta, CA, USA) calibré à l'aide d'une colonne d'eau. Les signaux acquis au moyen d'un convertisseur analogique-digital (MP150, Biopac Systems) étaient échantillonnés à 250 Hz et enregistrés dans un ordinateur pour être analysés *a posteriori*.

Le mannequin était équipé de canules nasales (OPT844, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nouvelle-Zélande) connectées à un dispositif d'OHD (AIRVO2, Fisher & Paykel Healthcare) avec des débits de gaz progressivement croissants de 0 à 60 L/min (Figure 3).

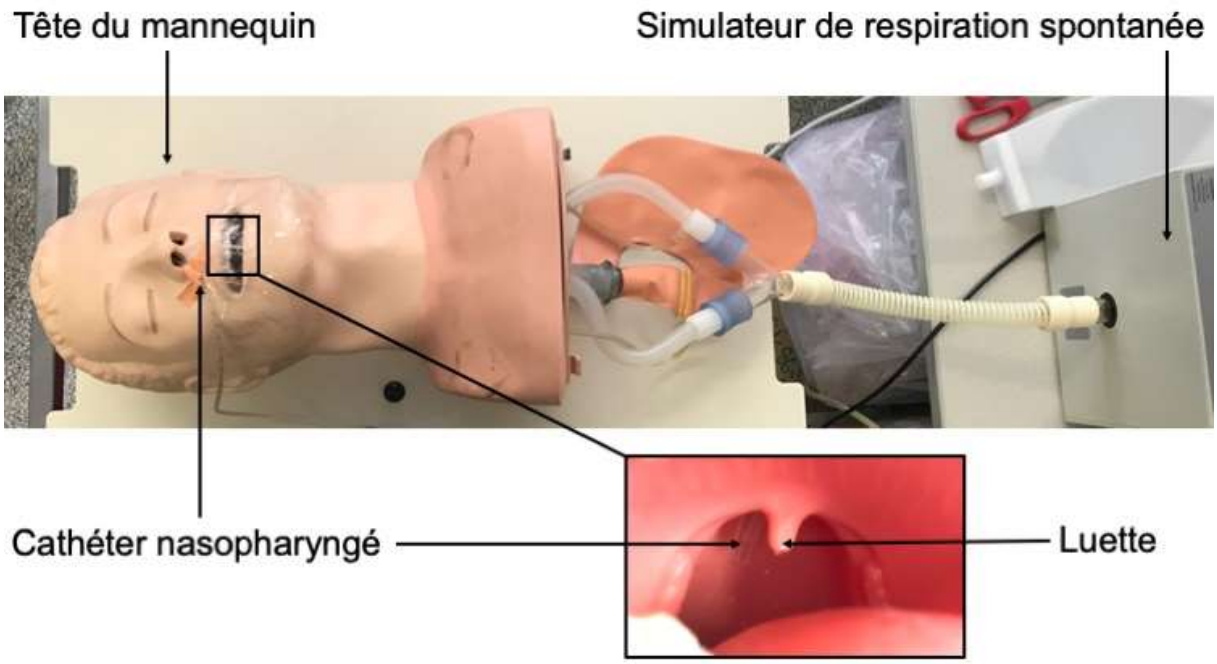


Figure 3. Modèle conçu pour mesurer la pression nasopharyngée sur banc lors des efforts respiratoires spontanés.

Mise en œuvre du modèle

La compliance du système respiratoire du simulateur de respiration spontanée était réglée à 60 mL/cm H_2O, sa résistance à 10 cm H_2O.s/L, sa pression musculaire à -10 cm H_2O et sa fréquence respiratoire à 10 cycles/min. La pression nasopharyngée moyenne par cycle respiratoire était calculée. La pression nasopharyngée en fin d'expiration, reflet de la pression alvéolaire si toutes les voies aériennes sont ouvertes, et les volumes courant et de fin d'expiration étaient mesurés. Les données recueillies étaient comparées entre les différents débits d'OHD.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude sur banc était de décrire la pression nasopharyngée en fin d'expiration mesurée sous les différents débits d'OHD dans le but de déterminer quels réglages de débit d'OHD et de CPAP comparer dans l'étude sur les volontaires sains.

Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution des volumes courants et des volumes de fin d'expiration mesurés sous les différents débits d'OHD.

Étude clinique chez des volontaires sains

Afin confirmer les résultats obtenus sur banc, une étude sur des volontaires sains a été réalisée. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du *Saint Michael's Hospital* de Toronto. L'accord écrit de chaque participant a été obtenu.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les volontaires majeurs sans pathologie cardiaque ou respiratoire à l'interrogatoire étaient inclus. Ceux avec une épistaxis, une pathologie nasale ou sinusienne, un antécédent de traumatisme nasal, une déviation de la cloison nasale, un indice de masse corporelle > 40 kg/m^2, une malformation de la cage thoracique, un pace maker ou un défibrillateur, une allergie à la Lidocaïne ou une claustrophobie qui empêcherait le traitement par VNI ou OHD étaient exclus.

Les participants étaient recrutés au moyen d'une affiche placée dans le centre de recherche *Keenan Research Center & Li Ka Shing Knowledge Institute* jouxtant le *Saint Michael's Hospital* à Toronto.

Déroulement de l'étude

Comme dans le modèle sur banc, les participants étaient équipés d'un cathéter nasopharyngé de 10 French dont l'extrémité distale était placée derrière la luette. De plus, un cathéter œsophagien était inséré afin de mesurer les efforts inspiratoires. Les cathéters étaient connectés à un transducteur de pression calibré et les signaux étaient convertis et échantillonnés comme dans le modèle sur banc.

Une ceinture de tomographie par impédance électrique (EIT) était placée entre le 4° et le 5° espace intercostal (Pulmovista, Dräger, Lübeck, Allemagne). Les données étaient enregistrées à chaque étape et analysées *a posteriori* à l'aide d'un logiciel dédié (Dräger EIT analysis Tool 6.1). Afin de convertir les variations d'impédance mesurée par l'EIT en variations de volume, chaque volontaire respirait dans un masque appliqué hermétiquement sur le visage et relié à un pneumotachographe (Hamilton Medical, Bonaduz, Suisse). Le pneumotachographe était connecté à un transducteur de débit (Biopac Systems) calibré au moyen d'une seringue d'un litre et les signaux étaient convertis et échantillonnés comme décrit ci-dessus.

Une évaluation échographique de la fraction d'épaississement du diaphragme, un reflet du travail inspiratoire,[97] et de la fraction d'amincissement du muscle grand droit de l'abdomen, un indice de la force musculaire expiratoire,[98] était réalisée chez 3 des volontaires.

Tous les volontaires recevaient de manière randomisée de l'OHD à 20, 40 et 60 L/min, et de la CPAP à 4 cm H_2O pendant 5 minutes avec une FiO_2 à 21% au moyen d'un ventilateur à turbine (Bellavista 1000, Imtmedical, Buchs, Suisse). Les gaz étaient humidifiés et réchauffés à 31°C au moyen d'un humidificateur chauffant (MR850, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nouvelle-Zélande). Chaque étape était suivie de 5 minutes de « wash-out » pendant laquelle le dispositif d'oxygénation était retiré. Il était demandé aux volontaires de respirer avec la bouche fermée durant les différentes étapes.

Objectifs de l'étude

L'étude sur banc suggérant que l'OHD augmentait la résistance des voies aériennes supérieures, l'objectif principal ce cette étude était de comparer les résistances du système respiratoire sous CPAP 4 cm H_2O et sous OHD 60 L/min.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les autres paramètres physiologiques mesurés (fréquence respiratoire, volume courant, volume de fin d'expiration, pression nasopharyngée moyenne et de fin d'expiration, swings inspiratoires et expiratoires de pression œsophagienne, fraction d'épaississement du diaphragme) entre les différentes étapes.

Implications pour le projet de recherche

L'objectif spécifique au projet de recherche était de comparer les effets physiologiques de l'OHD à ceux de la CPAP.

Estimation de la FiO_2 délivrée au masque à haute concentration (Étude 5)

Cadre de l'étude

Le rapport PaO_2/FiO_2 est un marqueur de sévérité dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique,[99] et plus particulièrement dans le SDRA.[24] Il est souvent utilisé comme critère d'inclusion dans les études ou pour guider les traitements à administrer aux patients hypoxémiques.[57,100–102] Alors qu'elle est généralement mesurée par les ventilateurs chez les patients traités par ventilation invasive ou VNI, la FiO_2 est le plus souvent estimée chez les patients en ventilation spontanée sous oxygénothérapie standard.[55,57,103] Cependant, il existe plusieurs méthodes pour estimer la FiO_2 au moyen de formules ($0.21 + 0.03 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$[57] ou $0.21 + 0.04 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$[103]) ou d'une table de conversion selon le débit d'oxygène.[55,56] Or à PaO_2 identique, une mésestimation de la FiO_2 modifie le rapport PaO_2/FiO_2 conduisant notamment à une surestimation de la sévérité respiratoire (diminution du PaO_2/FiO_2) si la FiO_2 est surestimée.

Conception de l'étude

Il s'agit d'une analyse post-hoc des données de l'étude FLORALI.[57]

Collecte des données

Dans l'étude FLORALI, les critères d'inclusion étaient un $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg sous oxygénothérapie standard au masque ≥ 10 L/min.[57] La FiO_2 était mesurée à l'aide d'un analyseur d'oxygène inséré dans le masque, proche de la bouche. Le débit d'oxygène et les paramètres physiologiques était également relevés sous oxygénothérapie standard. La FiO_2 était estimée selon les 3 méthodes susmentionnées.

Objectifs de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient de décrire les facteurs influençant la FiO_2 sous oxygénothérapie au masque et de comparer les différentes méthodes estimant la FiO_2 à la mesure de la FiO_2 dans le masque à oxygène.

Implications pour le projet de recherche

L'objectif spécifique au projet de recherche était de déterminer la méthode la plus fiable pour estimer la FiO_2 sous oxygénothérapie standard.

Protocole de l'étude randomisée contrôlée (Étude 6)

Cadre de l'étude

La présentation des résultats de l'étude FLORALI au congrès de l'*European Society of Intensive Care Medicine* à Barcelone en 2014 a été le point de départ de ce projet. En effet, contrairement à l'hypothèse selon laquelle l'association VNI et OHD seraient associés à un moindre risque d'intubation que l'oxygénothérapie standard, l'étude FLORALI a montré que l'OHD était associée à une diminution des taux de mortalité et d'intubation chez les patients les plus sévères comparée aux deux autres bras de traitement. Or l'étude FLORALI portait sur l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo*, une situation clinique où l'utilisation de la VNI était débattue.[41,42] La réflexion s'est alors portée sur le population des patients immunodéprimés car la VNI était recommandée avec un faible niveau de preuve.[41,42] Par ailleurs, les effets de l'OHD semblaient très prometteurs en réduisant les taux de mortalité et d'intubation chez les patients les plus sévères. Toutefois, il n'était pas possible d'étendre les résultats de l'étude FLORALI à l'ensemble des patients immunodéprimés car une part d'entre eux, ceux avec une neutropénie, avaient été exclus de l'étude. Enfin, l'étude avait été critiquée car la VNI était sous-utilisée selon certains experts.[61] Nous avons donc cherché à reproduire les résultats de l'étude FLORALI chez les patients immunodéprimés en incluant tous les patients immunodéprimés et en tentant d'optimiser la réalisation de la VNI.

La publication des résultats de l'étude IVNICTUS, comparant la VNI à l'oxygénothérapie chez les patients immunodéprimés, a eu lieu en 2015. L'étude ne montrait pas de différence entre les 2 groupes de traitement, mais se différenciait de l'étude FLORALI par la moindre sévérité des patients à l'admission et par l'utilisation de l'OHD dans les 2 groupes de traitement à la discrétion du clinicien. Cette étude nous a conforté dans l'idée de cibler les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë sévère, et de définir de manière précise un protocole de traitement par VNI et par OHD.

Parallèlement à la réalisation de l'étude ancillaire,[104] l'analyse post-hoc du sous-groupe des patients immunodéprimés de l'étude FLORALI montrant un bénéfice à l'OHD par rapport à la VNI nous a renforcé sur la nécessité de réaliser une étude randomisée comparant la VNI et l'OHD chez les patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë sévère.

Conception de l'étude

Le projet de recherche fut donc élaboré en tenant compte des résultats des études randomisées précédentes[39,40,55,57] et de nos travaux décrits ci-dessus.

Choix de l'objectif principal

Les résultats de l'étude FLORALI ne rapportaient pas de différence de taux d'intubation entre les différents groupes mais suggéraient un bénéfice de l'OHD sur la mortalité en Réanimation et à J90.[57] Bien que les critères d'intubation soient prédéterminés dans l'étude, une part de subjectivité était laissée au clinicien comme dans l'appréciation de la « persistance ou l'aggravation des signes de détresse respiratoire aiguë », potentiellement responsable d'un biais de détection. Ainsi, la mortalité, un critère robuste et moins subjectif, a été choisie comme objectif principal.

Le moment de l'évaluation du critère de jugement principal a été discuté. Choisir la mortalité en Réanimation comme objectif principal ne semblait pas approprié. En effet, les traitements étudiés ne pouvant être masqués, l'étude ne pouvait pas être conduite en double-insu et exposait donc les investigateurs au risque de privilégier, consciemment ou non, un des bras de randomisation. De plus, une décision de limitation des thérapeutiques actives étant fréquemment prise en Réanimation dans cette population,[27] la poursuite des thérapeutiques jusqu'à la sortie de Réanimation suivie d'une décision de non-réadmission dans l'unité risquait d'exposer à un biais de performance.[105] De même, l'évaluation plus tardive de la mortalité comme critère de jugement principal semblait délicate. La mortalité hospitalière des patients immunodéprimés hospitalisés en urgence pour une défaillance vitale est environ 50% plus élevée que la mortalité en Réanimation,[106] possiblement en lien avec la progression de la maladie sous-jacente. Or les traitements étudiés n'ont pas d'effet sur la maladie chronique responsable de l'immunodépression. L'interprétation d'une différence de mortalité à long terme pourrait ainsi induire un biais de performance en mélangeant les effets liés au traitement de la maladie chronique responsable de l'immunodépression et ceux du traitement de la maladie aiguë responsable de l'insuffisance respiratoire aiguë.

Il a donc été choisi d'évaluer l'objectif principal à J28 de la randomisation, un moment intermédiaire, comme dans les études randomisées récentes réalisées chez les patients immunodéprimés[55,107] et notre étude pilote.[104]

Toutefois, les objectifs discutés ci-dessus (intubation, mortalité en Réanimation, hospitalière et à J90) restaient pertinents malgré leurs limitations et figurent par conséquent parmi les objectifs secondaires.

Choix des groupes de traitement

Les trois stratégies de traitement de première ligne disponibles pour la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients immunodéprimés étaient l'oxygénothérapie standard, la VNI et l'OHD.

- Dans le groupe contrôle

En raison des recommandations actuelles,[15] les patients randomisés dans le groupe contrôle étaient traités par VNI.

La manière de réaliser la VNI (continue ou par séances intermittentes, avec un ventilateur dédié ou de Réanimation, et le choix du niveau de PEP) a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature afin de déterminer s'il existait des différences de taux d'intubation entre les protocoles publiés.[108] Les études randomisées récentes n'avaient pas rapporté de bénéfice à réaliser de la VNI chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.[55,57] Des experts avaient souligné le faible volume horaire quotidien de VNI préconisé (respectivement 8h et 6h par jour) et effectif (8h par jour dans les deux études) dans ces études,[55,57] et suggéraient qu'un bénéfice de la VNI serait nécessairement retrouvé avec de plus fortes doses de VNI.[60,61] Ainsi, n'ayant pas observé de signal en défaveur de l'utilisation continue de la VNI dans notre revue de la littérature,[108] l'utilisation continue de la VNI dans les 6 premières heures, suivie de séances intermittentes avec une durée quotidienne ≥ 12h était retenue afin d'adresser cette limite.

De même, les données de notre revue de la littérature suggéraient que l'utilisation d'une PEP > 6 cm H_2O pourrait être associée à une réduction des taux d'intubation en comparaison à une PEP plus basse.[108] Ainsi, les centres participants étaient encouragés à utiliser une PEP ≥ 8 cm H_2O dans le groupe contrôle.

Une association entre les grands volumes courants sous VNI et l'augmentation du risque d'intubation a été suggérée chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*.[109,110] Cette association était également retrouvée dans l'un de nos travaux préliminaires, qui suggérait également une association entre ces grands volumes courants et la mortalité.[111] Ainsi, une attention particulière a été apportée aux volumes courants dans notre projet, en ciblant un volume courant entre 6 et 8 ml/kg de poids prédit, comme recommandé dans le SDRA.[32]

Entre les séances de VNI, les patients étaient traités par OHD. Dans l'étude IVNICTUS, les cliniciens avaient la possibilité de traiter les patients du groupe oxygénothérapie par oxygénothérapie standard

ou OHD, et environ 38% des patients avaient été traités par OHD.[55] Les raisons ayant motivé le choix de l'oxygénothérapie standard ou de l'OHD n'étaient pas claires et il est possible que l'utilisation de l'OHD ait diminué les différences entre les 2 groupes.[58] Une étude post-hoc de l'étude IVNICTUS confirmait qu'il existait des différences entre les caractéristiques à l'admission en Réanimation des patients traités par oxygénothérapie standard et ceux traités par OHD.[112] Ainsi, afin de s'affranchir de cette limite, tous les patients randomisés dans le groupe VNI étaient traités par OHD entre les séances de VNI.

- Dans le groupe interventionnel

Les patients randomisés dans le groupe interventionnel étaient traités par OHD seule car des travaux préalables (l'étude FLORALI et notre étude ancillaire) rapportaient une diminution du taux de mortalité chez les patients traités par OHD en comparaison à ceux traités par VNI.[57,104] L'OHD était réglée initialement avec un débit de gaz à 60 L/min car le travail respiratoire et la fréquence respiratoire étaient plus bas et le recrutement alvéolaire plus haut qu'avec des débits inférieurs.[113] Ces résultats sont en accord avec l'un de nos travaux préalables dont les résultats suggéraient par ailleurs que la résistance expiratoire générée par l'OHD à 60 L/min était plus importante qu'à 20 ou 40 L/min, participant potentiellement à la réduction de la fréquence respiratoire observée à ce débit.[114]

Conduite de l'étude

Les traitements étaient ainsi poursuivis pendant les 48 premières heures suivant la randomisation. Par la suite, le sevrage des traitements était envisagé. En l'absence de recommandation ou de consensus sur le sevrage de la VNI et de l'OHD, un protocole était proposé aux centres participants afin de limiter l'hétérogénéité des pratiques entre les centres et de ne pas prolonger inutilement le séjour en Réanimation. Ainsi, si les critères d'inclusion n'étaient plus présents 48h après la randomisation (fréquence respiratoire < 25/min et SpO_2 ≥ 92% avec une FiO_2 ≤ 50% et un débit ≤ 50 L/min sous OHD, et fréquence respiratoire < 25/min et SpO_2 ≥ 92% avec une FiO_2 ≤ 50% sous VNI), la VNI était stoppée en premier et l'OHD était maintenue seule jusqu'à l'obtention des critères de sevrage sous OHD. Les patients étaient évalués 2 fois par jour afin de ne pas augmenter artificiellement la durée des traitements étudiés dans le groupe VNI.

L'absence de diagnostic étiologique chez les patients immunodéprimés est un facteur indépendamment associé à la mortalité.[37] Par conséquent, les centres participants étaient encouragés

à rechercher activement une étiologie à l'insuffisance respiratoire aiguë au moyen de tests non invasifs et/ou d'un lavage broncho-alvéolaire.[115]

Choix des critères d'inclusion et d'exclusion

- Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient avoir une immunodépression telle que définie par l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA).[5]

Ils devaient également être admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë. Au cours d'un travail préliminaire, nous avons observé que la définition de l'insuffisance respiratoire aiguë n'était pas homogène entre les études randomisées portant sur la VNI.[108] En l'absence de consensus sur cette définition, nous avons choisi les critères de l'étude FLORALI, à savoir $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg et une fréquence respiratoire ≥ 25/min.[57] Notre étude ancillaire avait par ailleurs permis de confirmer l'intérêt de ces critères d'inclusion en confirmant les résultats de l'étude FLORALI.[104]

Le PaO_2/FiO_2 pouvait être calculé sous oxygénothérapie standard avec un débit ≥ 10 L/min en utilisant la « 3% formula » car cette méthode surestimait moins la sévérité respiratoire des patients que les autres méthodes.[116] L'OHD et VNI étant utilisés dans les services d'Urgences,[117] les patients pouvaient également être inclus avec un PaO_2/FiO_2 calculé sous OHD ou sous VNI.

- Critères d'exclusion

L'étude s'est intéressée aux patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Par conséquent, les patients avec une hypercapnie étaient exclus. Toutefois, le seuil définissant l'hypercapnie a été fixé à 50 mm Hg en raison de l'utilisation fréquente des diurétiques de l'anse chez les patients d'hématologie, possiblement responsable d'une alcalose métabolique,[118] et d'une hypoventilation alvéolaire compensatrice. Ce seuil était également utilisé dans les études randomisées précédentes portant sur cette population.[55,107]

Les patients avec un bénéfice certain à un traitement par VNI tels que ceux avec une exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive,[77,119] un œdème aigu pulmonaire cardiogénique,[43] une insuffisance respiratoire aiguë en contexte post-opératoire[120] étaient exclus.

De même, ceux chez qui la VNI était contre-indiquée selon les critères publiés en 2006 par la Société de Réanimation de Langue Française, tels que l'état de choc (défini pour l'étude par une dose de noradrénaline > 0.3 µg/kg/min pour maintenir une pression artérielle systolique supérieure à 90 mm

Hg),[121] des troubles de la vigilance avec un score de Glasgow ≤ 12, ou une indication urgente à l'intubation étaient exclus.[41]

Afin de ne pas sous-estimer les taux d'intubation et de surestimer les taux de mortalité, les patients avec une décision de non-intubation à l'admission en Réanimation étaient exclus.

Calcul de l'effectif

Le taux de mortalité à J28 des patients immunodéprimés traités par VNI associée à l'OHD publiés dans la littérature étaient similaires : 36% dans notre étude de faisabilité,[104] 38% dans l'analyse du sous-groupe de patients immunodéprimés inclus dans l'étude FLORALI,[59] et 37% dans une étude rétrospective monocentrique.[122] Un taux de mortalité plus bas (24%) était rapporté dans l'étude IVNICTUS, probablement en lien avec une moindre sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë (fréquence respiratoire et débit d'oxygène) dans cette étude que dans les susmentionnées.[55] Par conséquent, le taux de mortalité dans notre projet était estimé à 35%.

Le taux de mortalité à J28 des patients immunodéprimés traités par OHD seule était d'environ 20% dans notre étude de faisabilité et dans l'analyse du sous-groupe de patients immunodéprimés inclus dans l'étude FLORALI.[59,104] Par conséquent, le taux de mortalité dans notre projet était estimé à 20%. Cependant après le début des inclusions de ce projet, un taux de mortalité à J28 de 36% chez les patients immunodéprimés traités par OHD était rapporté dans l'étude HIGH.[107] Or parmi les 138 décès du groupe OHD, seuls 83 avaient été intubés au préalable. Après exclusion des 55 patients morts après une décision de non-intubation, le taux de mortalité à J28 dans le groupe OHD était de 25%, proche de notre estimation.

L'inclusion de 280 patients analysables permettrait d'identifier une différence absolue de mortalité à J28 de 15% entre les 2 groupes avec un risque α de 5% et un risque β de 20%. Compte-tenu du risque de perte de vue, 300 patients furent randomisés.

Analyses de sous-groupe prévues

- Variables de stratification

Dans une précédente étude randomisée, la VNI avait des effets bénéfiques dans le sous-groupe des patients avec une hémopathie maligne ou une neutropénie.[40] Afin d'avoir une répartition identique des patients avec une hémopathie maligne, une neutropénie ou une leucopénie induite par chimiothérapie, les patients étaient stratifiés selon le type d'immunodépression (hémopathie maligne,

une neutropénie ou une leucopénie induite par chimiothérapie, *vs.* les autres types d'immunodépression).

De même, en raison de l'hétérogénéité des taux d'intubation entre les centres prenant en charge les patients immunodéprimés,[123] l'analyse était également stratifiée selon le centre.

- PaO_2/FiO_2 à la randomisation

L'étude FLORALI suggérait des taux d'intubation plus bas chez les patients avec un $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg traités par OHD qu'avec les autres traitements.[57] Par conséquent, une analyse de sous-groupe était prévue dans le sous-groupe des patients les plus hypoxémiques, définis par un $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg à la randomisation.

- La cause de l'insuffisance respiratoire aiguë

Une analyse de sensibilité était prévue afin de comparer l'efficacité des 2 stratégies d'oxygénation sur le pronostic selon la présence ou non d'un diagnostic étiologique, facteur indépendamment associé à la mortalité.[37]

- Interface utilisée pour la réalisation de la VNI

L'utilisation d'un casque pour réaliser la VNI était associée à une diminution des taux d'intubation et de mortalité chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, en comparaison à l'utilisation d'un masque naso-buccal.[74] Dans cette étude monocentrique, 51% des 83 patients inclus étaient immunodéprimés. Toutefois, l'utilisation de cette interface nécessite une équipe médicale et paramédicale entraînée à la prise en charge des complications spécifiques à ce dispositif limitant ainsi son utilisation dans une étude multicentrique sans formation préalable. Si la proportion des patients randomisés dans le groupe VNI et traités par casque le permet, le devenir des patients sera comparé selon le type d'interface utilisé.

- Protocole de VNI

Le protocole de réalisation de la VNI pouvant influencer le taux d'intubation,[108] une analyse de sensibilité sera réalisée selon le respect ou non du protocole de VNI dans les 48 premières heures suivant la randomisation.

Recrutement des centres participants

La réalisation d'une étude prospective multicentrique randomisée incluant près de 300 patients est impossible sans le soutien d'un réseau de recherche. Le Réseau Européen de recherche en Ventilation artificielle (REVA) est un réseau de recherche clinique collaborative né en 2009, financé

par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national « Financement de réseaux thématiques ». Il a été présidé de 2009 à 2013 par le Pr Laurent Brochard, puis par le Pr Alain Mercat depuis 2014. Cette association loi 1901 compte 62 services de Réanimation adhérents situés en France, Belgique, Espagne, Italie, Suisse, Canada et Équateur qui s'engagent à participer à participer à au moins 1 projet de recherche soutenu par le réseau par an. Le réseau REVA est composé d'un Comité Scientifique composé de 12 experts renommés sur le plan international dans le domaine de la ventilation artificielle ou des biostatistiques. Les centres adhérents peuvent soumettre des projets de recherche qui sont présentés et discutés au cours des 2 réunions annuelles. Les projets sont alors évalués par 2 experts du Comité Scientifique dans le but de l'améliorer et d'en faciliter la réalisation.
Les experts du réseau REVA ont permis d'améliorer la méthodologie du projet tant sur sa conception que sur sa rédaction. Le soutien du réseau REVA a été également indispensable pour obtenir un financement (cf. ci-dessous) pour réaliser ce projet. Le réseau a également été extrêmement précieux pour recruter les centres participants.

Évolution vers un projet international

À la suite de la présentation des résultats de l'étude de faisabilité au congrès de l'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) à Berlin en 2015, le Pr Giacomo Grasselli, responsable du service de Réanimation de la Fondation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico de Milan (Italie), nous a fait part de l'intérêt qu'il portait au projet. Nous avons donc réalisé, avec son aide, les démarches administratives dans le but de permettre la participation de centres étrangers au projet. Ces démarches comprenaient l'obtention de fonds (cf. ci-dessous) pour monitorer les centres participants, la rédaction des documents relatifs au projet en anglais puis en italien (protocole, notices d'information et formulaires de consentement des patients et de leurs proches, contrat entre le CHU de Poitiers et l'hôpital de Milan) dans le but de soumettre le projet au comité d'éthique local. Les démarches ont débuté en octobre 2016 et le contrat entre les deux hôpitaux a finalement été signé le 12/12/2017.
Grâce au réseau REVA, nous avons également été contactés par les Cosimo Chelazzi de l'Hôpital Universitaire Careggi à Florence (Italie), Dr Sarah Heili-Frades de la Fondation Jiménez Díaz à Madrid (Espagne), Jorge Mancebo-Cortès de l'Hôpital de la Santa Creu i Sant Pau à Barcelone (Espagne), et Jean Roeseler de la Clinique Universitaire Saint-Luc à Bruxelles (Belgique).

Financement du projet

- Programme Hospitalier de Recherche Clinique interrégional 2015

Le projet a été soumis à l'appel d'offre du PHRC interrégional 2015 Grand Ouest. Le soutien du réseau REVA a grandement participé à sa sélection. Il a été financé à hauteur de 295 442 €.

- Financements complémentaires

Le règlement du PHRC ne permettait pas d'allouer des fonds à des centres étrangers. De même, après interrogation de la Direction Générale de l'Organisation des Soins, le financement du monitoring de centres étrangers n'était également pas possible avec le budget alloué par le PHRC.

Nous avons donc fait appel au *European Clinical Research Infrastructure Network* (ECRIN) afin de nous aider dans l'extension du projet en dehors des frontières françaises. Le budget nécessaire à la mise en place et la surveillance de l'étude pour 3 pays (Italie, Espagne, Belgique) était de 45 000 €, dont 15 000 € de frais de soumission aux comités d'éthique. Il est à noter que les frais d'assurance en Belgique n'étaient pas pris en compte dans ce budget.

Par conséquent, nous avons décidé de nous concentrer sur les centres italiens, étant donné que le Pr Grasselli acceptait de participer gracieusement à notre projet, sans que son centre ne soit compensé financièrement pour l'inclusion de patients. Il a par ailleurs pris en charge la soumission du projet au comité d'éthique local.

Afin de pouvoir financer la surveillance des centres italiens, nous avons répondu à différents appels d'offre. Le projet a finalement été sélectionné aux appels d'offre de l'Association pour l'Assistance à Domicile aux Insuffisants Respiratoires Chroniques en 2016 (10 000 €) et de l'association Le Nouveau Souffle en 2017 (20 000 €), permettant ainsi de débuter l'inclusion dans les centres italiens.

- Matériel de l'étude

Les consommables pour réaliser l'OHD (humidificateurs chauffants et canules nasales) ont été fournis aux centres et le matériel pour réaliser l'OHD a été prêté aux centres participants par la société Fisher & Paykel. Par ailleurs, elle n'a eu aucune influence sur le design du protocole, sur sa conduite ou sur la gestion des données.

Éthique

Le protocole du projet a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes Ouest III (#2016-A00834-47) le 23 mars 2016 en tant qu'étude de « "soins courants ». Le projet a été déclaré conforme par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine

de la Santé (#16-544) le 7 juillet 2016, et par la Commission Nationale Informatique et Libertés (#1995333 v0) le 30 septembre 2016. Les centres étaient activés à la suite de réunions de mise en place de l'étude qui ont eu lieu à la Maison de la Réanimation (Paris) ou par téléphone.

Le premier patient a été inclus le 21/01/2017 et le dernier patient, le 04/03/2019. La courbe d'inclusion des patients dans le projet est présentée en Annexe 2.

Résultats des travaux publiés

Étude de faisabilité (Étude 1)

R. Coudroy, A. Jamet, P. Petua, R. Robert, JP. Frat, AW. Thille.

High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study.

Annals of Intensive Care. 2016;6:45

Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause d'admission en Réanimation des patients immunodéprimés et le recours à la ventilation mécanique invasive est associé à une lourde mortalité dans cette population. Au début des années 2000, deux études randomisées ont rapporté des taux d'intubation et de mortalité plus bas chez des patients immunodéprimés traitées par VNI en comparaison avec l'oxygénothérapie standard. Récemment, ces bénéfices n'ont pas été retrouvés dans une grande étude randomisée comparant la VNI à l'oxygénothérapie. Or dans cette étude, l'oxygénothérapie pouvait être délivrée de manière standard ou au moyen de l'OHD.

L'OHD est une technique d'oxygénation récente avec des effets physiologiques intéressants : apport d'une fraction inspirée en oxygène élevée, génération de pression positive dans les voies aériennes hautes, et lavage de l'espace mort anatomique. Dans une étude randomisée récente, les patients immunocompétents ou immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par OHD avaient des taux de mortalité plus bas que ceux traités par oxygénothérapie standard ou VNI. Toutefois, les patients neutropéniques étant exclus de cette étude, ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble les patients immunodéprimés.

Dans notre unité, l'OHD est de plus en plus utilisée depuis quelques années. L'objectif cette étude est de comparer le devenir des patients immunodéprimés traités en première ligne par OHD ou VNI.

Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle incluant tous les patients immunodéprimés admis dans le service de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Poitiers pour une insuffisance respiratoire aiguë entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014. L'insuffisance respiratoire aiguë était définie par une fréquence respiratoire ≥ 25 cycles/min et un PaO_2/FiO_2 sous oxygénothérapie standard ≤ 300 mm Hg (la FiO_2 sous oxygénothérapie standard était estimée avec la formule suivante : débit d'oxygène en litres par minute x 0.03 + 0.21). L'immunodépression était définie par une hémopathie ou un cancer solide, une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une transplantation d'organes, une dose de corticoïdes > 0.5 mg/kg/j depuis plus d'un mois, un traitement immunosuppresseur pour une maladie systémique, ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine au stade SIDA. Les patients avec une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique, ceux traités exclusivement par oxygénothérapie standard, ceux nécessitant une intubation immédiate, et ceux avec une décision de non-intubation était exclus de l'analyse.

Définition des groupes de traitement

Si la VNI était débutée dans les 6 premières heures suivant l'admission en Réanimation et était appliquée au moins 2h, les patients étaient considérés dans le groupe VNI. Si l'OHD était débutée dans les six premières heures suivant l'admission en Réanimation, les patients étaient considérés dans le groupe OHD, et ce, même s'ils recevaient de la VNI en sauvetage au-delà de ces six premières heures. Ainsi, les patients initialement traités par OHD qui recevaient de la VNI en sauvetage, c'est-à-dire les plus sévères, étaient analysés dans le groupe OHD.

Définition des objectifs

L'objectif principal était le comparer les taux de mortalité à J28 entre les 2 groupes de traitement. Les objectifs secondaires incluaient la comparaison des taux d'intubation, les durées de ventilation mécanique et de séjour en Réanimation, et les taux de mortalité en Réanimation entre les 2 groupes.

Analyse statistique

Outre la démarche classique d'analyse descriptive puis comparative univariée et multivariée, un score de propension était calculé afin d'apparier les patients des deux groupes dans le but d'atténuer les différences entre leurs caractéristiques à l'admission en Réanimation.

Résultats

Parmi les 267 patients immunodéprimés admis dans l'unité pour une insuffisance respiratoire aiguë sur la période de l'étude, 115 (43%) étaient inclus dans l'analyse : 55 patients dans le groupe VNI et 60 patients dans le groupe OHD. Les patients étaient plus fréquemment traités par VNI dans la première moitié de l'étude. La VNI était appliquée en médiane 8h par jour dans les 24 premières heures et 55% des patients du groupe VNI recevaient de l'OHD entre les séances de VNI.

Le taux de mortalité à J28 était plus bas dans le groupe OHD (20%) que dans le groupe VNI (40%), p = 0.02. De même, les taux d'intubation étaient plus bas dans le groupe OHD (35%) que dans le groupe VNI (55%), p = 0.04. La mortalité en Réanimation était également plus basse dans le groupe OHD (15%) que dans le groupe VNI (36%), p = 0.01. En analyse multivariée, l'application de la VNI était associée : 1) à une augmentation du risque d'intubation indépendamment du score de sévérité à l'admission et du recours aux vasopresseurs, 2) à une augmentation du risque de mortalité à J28 indépendamment de l'âge et du recours aux vasopresseurs.

Après appariement sur l'âge et le recours aux vasopresseurs selon un score de propension, les taux de mortalité à J28 et en Réanimation restaient plus bas dans le groupe OHD que dans le groupe VNI (p = 0.03 et 0.01, respectivement) alors qu'il n'existait plus de différence de taux d'intubation entre les groupes.

Conclusion

Les résultats de cette cohorte rétrospective monocentrique suggéraient que l'OHD est associée à un meilleur pronostic que la VNI chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë. Toutefois, ces résultats nécessitaient d'être confirmés dans une étude prospective multicentrique.

Implication pour le projet de recherche

L'étude de faisabilité a permis de tester l'hypothèse selon laquelle l'OHD était supérieure à la VNI dans l'insuffisance respiratoire des immunodéprimés. Le taux de mortalité était de 20% pour les

patients traités par OHD seule et de 40% pour les patients traités par VNI. Le taux de recrutement dans notre unité était de 16 patients /an. Ainsi, l'inclusion dans le projet final d'1 patient / 2 mois semblait réaliste.

Coudroy et al. Ann. Intensive Care (2016) 6:45
DOI 10.1186/s13613-016-0151-7

Annals of Intensive Care

RESEARCH Open Access

High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study

Rémi Coudroy[1,2*], Angéline Jamet[1], Philippe Petua[1], René Robert[1,2], Jean-Pierre Frat[1,2] and Arnaud W. Thille[1,2]

Abstract

Background: Acute respiratory failure is the main cause of admission to intensive care unit in immunocompromised patients. In this subset of patients, the beneficial effects of noninvasive ventilation (NIV) as compared to standard oxygen remain debated. High-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is an alternative to standard oxygen or NIV, and its use in hypoxemic patients has been growing. Therefore, we aimed to compare outcomes of immunocompromised patients treated using HFNC alone or NIV as a first-line therapy for acute respiratory failure in an observational cohort study over an 8-year period. Patients with acute-on-chronic respiratory failure, those treated with standard oxygen alone or needing immediate intubation, and those with a do-not-intubate order were excluded.

Results: Among the 115 patients analyzed, 60 (52 %) were treated with HFNC alone and 55 (48 %) with NIV as first-line therapy with 30 patients (55 %) receiving HFNC and 25 patients (45 %) standard oxygen between NIV sessions. The rates of intubation and 28-day mortality were higher in patients treated with NIV than with HFNC (55 vs. 35 %, $p = 0.04$, and 40 vs. 20 %, $p = 0.02$ log-rank test, respectively). Using propensity score-matched analysis, NIV was associated with mortality. Using multivariate analysis, NIV was independently associated with intubation and mortality.

Conclusions: Based on this observational cohort study including immunocompromised patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure, intubation and mortality rates could be lower in patients treated with HFNC alone than with NIV. The use of NIV remained independently associated with poor outcomes.

Keywords: Acute respiratory failure, Immunosuppression, Noninvasive positive pressure ventilation, Acute lung injury, Mechanical ventilation, High-flow oxygen therapy

Background

Acute respiratory failure is the main cause of admission to intensive care unit (ICU) in immunocompromised patients [1]. In this subset of patients, the need for intubation and invasive mechanical ventilation is associated with particularly high mortality rates, reaching 70 % of cases [2–4]. In the early 2000s, two randomized controlled trials reported lower rates of intubation and mortality with the use of noninvasive ventilation (NIV) as compared to standard oxygen [5, 6]. However, given the small samples of patients included in these studies, experts suggested that NIV could be used in immunocompromised patients with acute respiratory failure, but the strength of recommendation was assessed as weak [7]. As a consequence, so far NIV has been used as a first-line therapy in only 25–40 % of immunocompromised patients admitted to ICU for acute respiratory

*Correspondence: remi.coudroy@chu-poitiers.fr
[1] Service de Réanimation Médicale, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France
Full list of author information is available at the end of the article

Springer Open

© 2016 Coudroy et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

failure [1, 8–10]. Recently, a large randomized controlled trial did not confirm the potential benefits of NIV and in fact found similar outcomes in immunocompromised patients with acute respiratory failure treated with NIV or oxygen alone [11]. It is important to note that, in this study, oxygen therapy could be delivered using either standard oxygen or high-flow oxygen through nasal cannula (HFNC).

HFNC is a recent technique that delivers heated and humidified oxygen at high-flow rates [12]. Several physiological studies have shown HFNC to be better tolerated than standard oxygen delivered through a mask [13–15]. High-flow rates of fresh gas help to increase the fraction of inspired oxygen (FiO_2) [16], to generate low levels of positive end-expiratory pressure [17], and to decrease physiological dead space by flushing expired carbon dioxide in the upper airways [18]. The result is a decrease in work of breathing [19] and dyspnea [14] while the heating and humidification of inspired gases may prevent thick secretions and atelectasis. HFNC could not only offer an alternative to standard oxygen in hypoxemic patients, but also avoid the need for NIV. In a recent multicenter randomized controlled trial, the mortality rate in patients with acute respiratory failure treated with HFNC alone was significantly lower in both those treated with standard oxygen and in those treated with NIV [20]. In this study, patients treated with NIV also received HFNC between NIV sessions, thereby suggesting a direct deleterious effect of NIV compared to the group receiving HFNC alone. That said, as patients with neutropenia were excluded from the trial, these results could not be extrapolated to all immunocompromised patients.

Given the fact that use of HFNC in patients with acute respiratory failure has been increasing in our unit over recent years, we aimed to compare the outcomes of immunocompromised patients treated with HFNC alone or with NIV as first-line therapy.

Some of the results of this study were reported in the form of an abstract at the 2016 meeting of the French Intensive Care Society in Paris, France.

Methods

Study design

Between 1 January 2007 and 31 December 2014, discharge reports from all patients admitted to our 15-bed medical ICU in a tertiary hospital were retrospectively reviewed. This study was approved by the Ethics Committee of the French Intensive Care Society (*Société de Réanimation de Langue Française*, SRLF, CE no. 14-27), and given its observational nature, informed consent was waived.

Screening of patients

We screened all patients admitted for acute respiratory failure defined by the following criteria: a respiratory rate ≥25 breaths/min or clinical signs of respiratory distress, and a calculated PaO_2-to-FiO_2 ratio ≤300 mmHg, FiO_2 being estimated as follows: (oxygen flow in liters per minute × 0.03) + 0.21 [20]. Among them, we included those who had immunosuppression caused by hematologic or solid cancer, stem cell or solid organ transplantation, a steroid dose of more than 0.5 mg/kg for at least 1 month, or cytotoxic drugs for non-malignant disease or acquired immune deficiency syndrome. Patients with acute-on-chronic respiratory failure, those treated with standard oxygen alone or needing immediate intubation, and those with a do-not-intubate order were excluded from the analysis.

Classification of patients

Patients were classified according to the time from the onset of acute respiratory failure and the start of the first-line strategy of ventilatory support including NIV or HFNC. All patients in whom NIV was started within the first 6 h after the onset of acute respiratory failure were included in the NIV group if they received at least 2 h of NIV within the first 24 h. Those who were treated with HFNC within the first 6 h after the onset of acute respiratory failure were included in the HFNC group, even if they received late NIV as a rescue therapy beyond the first 6 h. Therefore, patients initially treated with HFNC and who received late NIV as rescue therapy, i.e., the most severe patients, remained classified in the HFNC group. We excluded patients treated with standard oxygen during the first 6 h and who received short NIV (<2 h) considered as preoxygenation in case of frank respiratory worsening leading to intubation, and those treated with standard oxygen during the first 6 h and who received late NIV as rescue therapy. Each patient was classified by consensus of three senior intensivists (RC, JPF, and AWT) blinded to outcomes up to full agreement.

In our unit, the criteria to decide intubation were the same as those used in our previous studies [15, 20]: uncontrolled shock defined by mean arterial pressure ≤65 mm Hg despite a 30 ml/kg crystalloid fluid challenge and increasing doses of vasopressors, neurological impairment defined by a Glasgow score ≤12, or signs of persisting or worsening respiratory failure as defined by at least two of the following criteria: respiratory rate >40 breaths per minute, lack of improvement in signs of high respiratory muscle workload, development of copious tracheal secretions, acidosis with pH <7.35, an SpO_2 <90 % for more than 5 min without technical dysfunction, or a poor response to oxygenation techniques.

Data collection

For all included patients, we collected age, gender, functional status before ICU admission using the Knaus chronic health status score [21], Mac Cabe score reflecting the severity of underlying disease [22], severity scores including the Simplified Acute Physiology Score II [23], and the modified Sequential Organ Failure Assessment (excluding respiratory item) [24], type of immunosuppression, and year of ICU admission. Clinical, radiological, and biological parameters at inclusion such as heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, SpO_2, body temperature, bilateral lung infiltrates on chest X-ray, arterial pH, sodium bicarbonate, and PaO_2-to-FiO_2 ratio were recorded. Two senior physicians reviewed all charts to assess the reason for acute respiratory failure (AJ and PP). Initial settings during NIV or HFNC and ventilation characteristics during the ICU stay were collected.

Outcomes

Primary end-point was the mortality rate at day 28. Secondary outcomes included intubation rate, length of mechanical ventilation and ICU stay, in-ICU mortality, and variables associated with intubation and mortality at day 28.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation (SD) or as median [interquartile range, from 25th to 75th percentiles] according to their distribution using the Kolmogorov–Smirnov test and compared using the Mann–Whitney or the Student's *t* test as appropriate. Dichotomous variables were expressed in percentage and compared using the Fischer's exact test or the Chi-square test as appropriate. We performed two multivariate analyses using a backward step-down logistic regression model including early clinical and biological variables associated first with mortality at day 28 and second with intubation, with a p value <0.15 using univariate analysis. As the year of ICU admission was different between the 2 groups, this variable was forced in the logistical regression model. Kaplan–Meier curves were plotted to assess time from the onset of acute respiratory failure to mortality within the first 28 days in the 2 groups and compared by the log-rank test. Given the baseline differences between groups, a propensity score was computed by using logistic regression with the dependent variables associated with mortality at day 28 (age and use of vasopressors within 24 h after ICU admission) to estimate the effect of NIV on mortality at day 28 [25]. A matching algorithm was performed according to the propensity score. Adjusted outcomes between patients who were or were not treated with NIV were compared using the paired t test or the Wilcoxon matched paired test as appropriate to compare adjusted outcomes. We considered two-tailed p values <0.05 as significant. Statistical analyses were performed using the statistical software package XLstat® (Addinsoft, Paris, France), GraphPadPrism 5® (La Jolla, CA, USA) and R statistical package (online at http://www.R-project.org).

Results

Of the 5244 patients admitted to our unit over an 8-year period, 1299 (25 %) were admitted for acute respiratory failure. Among them, 267 (21 %) were immunocompromised (Fig. 1). Baseline characteristics of the 115 patients (43 %) included in the analysis are given in Table 1. In the NIV group, patients were more likely to be male, to have hypercapnia and alkalemia at admission, whereas in the HFNC group they tended to be older. In the first half of the study period, patients were more likely to be treated with NIV as first-line therapy than in the second half: 68 % (26 of 38 patients) received NIV from 2007 versus 2010 versus 38 % (22 of the 77 patients) from 2011 to 2014, p = 0.003. Intubation rates in the NIV group did not differ between the 2 periods: 57 % (15/26 patients) in the first period versus 52 % (15/29) in the second one (p = 0.66).

In the NIV group, initial FiO_2 was 0.6 [0.5–0.9], whereas levels of pressure support and positive end-expiratory pressure were 10 cm H_2O [8–12] and 4 cm H_2O [4–5], respectively. Mean expiratory tidal volume delivered during the first 24 h after NIV initiation was 9.0 ± 2.4 ml/kg of predicted body weight. NIV was applied during 2.0 days [1.0–4.0] in median for a duration of 8 h [4–11] during the first 24 h. Among the 55 patients treated with NIV, 25 patients (45 %) received standard oxygen between NIV sessions, whereas the 30 other patients (55 %) received HFNC.

In the HFNC group, FiO_2 was 0.6 [0.5–1], whereas gas flow was 50 l/min [40–50]. HFNC was applied continuously for a total duration of 2.0 days [1.0–4.0] in median. Eight patients in the HFNC group (13 %) received NIV as rescue therapy during their ICU stay.

Overall intubation rate was 44 % (51 of 115 patients), and overall mortality at day 28 was 30 % (34 of 115 patients). The rates of intubation and of mortality in ICU and at day 28 were significantly lower in the HFNC group than in the NIV group (Table 1 and Fig. 2). Mortality of patients who needed intubation tended to be significantly lower in the HFNC group (9/21 patients, 43 %) than in the NIV group (21/30 patients, 70 %, p = 0.05).

In the NIV group, outcomes did not significantly differ between the patients who received HFNC between

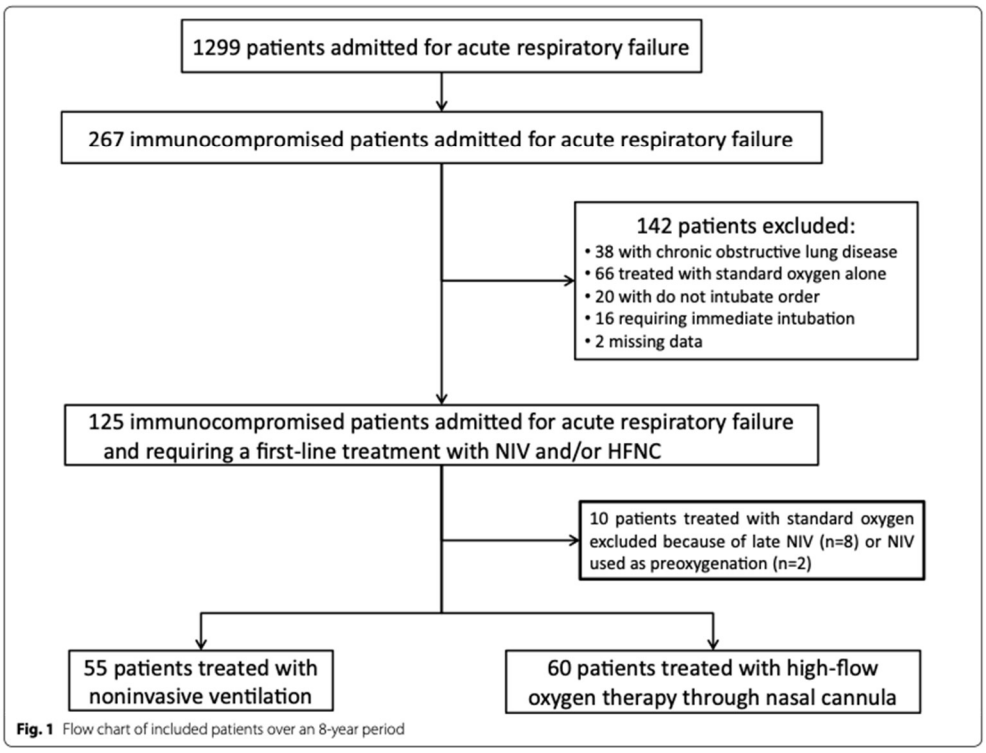


Fig. 1 Flow chart of included patients over an 8-year period

NIV sessions and those who received standard oxygen: the rates of intubation were 47 % (14/30) versus 64 % (16/25), respectively, $p = 0.28$; the rates of mortality at day 28 were 36 % (11/30) versus 44 % (11/25), respectively, $p = 0.59$.

Variables associated with intubation and mortality at day 28 in the overall population are given in Additional file 1 and Table 2, respectively. Using multivariate analysis, the 3 variables independently associated with intubation were severity at admission in the ICU as indicated by a high SAPS II, need for vasopressor within the 24 h after ICU admission, and use of NIV (Table 3). Use of NIV remained associated with mortality at day 28 independently from age and the need for vasopressor within 24 h after ICU admission (Table 3), even after forcing the year of admission in the model.

Baseline characteristics and outcomes of the 57 patients included in the propensity score-matched cohort are displayed in Table 4. In-ICU mortality at day 28 remained significantly lower in the HFNC than in the NIV group after matching on age and need for vasopressors within 24 h after ICU admission (Table 4). Using multivariate analysis in the matched cohort, NIV as a first-line therapy was the only factor independently associated with mortality at day 28 with and adjusted odds ratio of 4.03 and a 95 % confidence interval of [1.09–14.93], even after forcing the year of ICU admission.

Discussion

Our main finding is that immunocompromised patients admitted to ICU for acute respiratory failure had higher mortality when treated with NIV than those treated with HFNC alone. Moreover, they were more likely to be intubated and to have prolonged ICU length of stay. After adjustment, NIV remained independently associated with intubation and mortality at day 28.

In our study, intubation and mortality rates in the NIV group of the overall cohort were 55 and 40 %, respectively. These results are in keeping with the intubation and mortality rates reported in recent cohort studies [2,

Table 1 Comparison of baseline characteristics and outcomes between patients treated by noninvasive positive pressure ventilation (NIV) or high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy alone

	NIV ($n = 55$)	HFNC ($n = 60$)	*p* value
Age (years)	58 (44–66)	62 (50–70)	0.06
Gender (male)	42 (76 %)	35 (58 %)	0.048
Knaus chronic health status score			0.46
A	15 (27 %)	19 (32 %)	
B	17 (31 %)	22 (37 %)	
C	21 (38 %)	15 (25 %)	
D	2 (3.6 %)	4 (6.7 %)	
Mac Cabe classification			0.20
1	20 (36 %)	19 (32 %)	
2	19 (35 %)	30 (50 %)	
3	16 (29 %)	11 (18 %)	
SAPS II at ICU admission (points)	42 ± 11	46 ± 13	0.10
Modified SOFA score at inclusion (points)	3 (1–6)	4 (1–6)	0.28
Type of immunosuppression			0.30
Hematologic cancer or neutropenia	33 (60 %)	31 (52 %)	
Solid cancer	11 (20 %)	8 (13 %)	
Drug-induced immunosuppression	10 (18 %)	20 (33 %)	
Acquired immune deficiency syndrome	1 (2 %)	1 (2 %)	
Cause of respiratory failure			0.38
Documented infection	24 (44 %)	31 (52 %)	
Cardiogenic pulmonary edema	5 (9 %)	5 (8 %)	
Specific	13 (24 %)	6 (10 %)	
Other identified causes	7 (13 %)	11 (18 %)	
Not identified cause	6 (11 %)	7 (12 %)	
Clinical and biological parameters at inclusion			
Heart rate (beats/min)	111 ± 22	113 ± 23	0.71
Systolic blood pressure (mmHg)	130 (113–150)	119 (110–147)	0.28
Respiratory rate (breaths/min)	30 (26–33)	29 (26–32)	0.75
SpO_2 (%)	94 (91–98)	96 (94–99)	0.02
Body temperature (°C)	37.8 ± 1.1	38.0 ± 1.1	0.47
Bilateral lung infiltrates on chest X-ray	46 (84 %)	50 (83 %)	>0.99
Arterial pH	7.44 (7.40–7.47)	7.46 (7.43–7.50)	0.02
PaO_2-to-FiO_2 ratio (mmHg)	141 (111–177)	149 (107–204)	0.19
PaO_2-to-FiO_2 ratio ≤ 200 mmHg	47 (85 %)	44 (73 %)	0.17
$PaCO_2$ (mmHg)	37 (32–45)	32 (29–38)	<0.0001
$PaCO_2$ > 45 mmHg	12 (22 %)	2 (3 %)	0.003
Sodium bicarbonate (mmol/l)	25 (22–28)	21 (24–26)	0.04
Vasopressors within 24 h after ICU admission	9 (16 %)	14 (23 %)	0.35
Time from admission to ventilatory support initiation (h)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.62
Need for immunosuppressive drug during ICU stay	13 (24 %)	15 (25 %)	>0.99
Admission before 2011	26 (47 %)	12 (20 %)	<0.0001
Primary outcome			
28-day mortality	22 (40 %)	12 (20 %)	0.02
Secondary outcomes			
Intubation	30 (55 %)	21 (35 %)	0.04
Time from admission to intubation (h)	28 (18–49)	35 (9–49)	0.99
Length of invasive mechanical ventilation (days)	8 (4–11)	7 (4–12)	0.63
Length of ICU stay (days)	8 (5–13)	7 (4–9)	0.08
In-ICU mortality	20 (36 %)	9 (15 %)	0.01

Nominal variables are given as number (%), and continuous data are given as median (25th–75th percentile) or mean ± standard deviation (SD) according to their distribution using the Kolmogorov–Smirnov test

SAPS Simplified Acute Physiology Score, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment

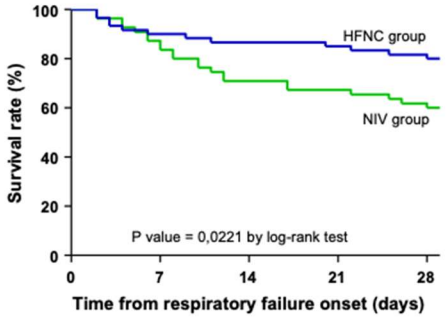


Fig. 2 Figure showing the Kaplan–Meier plots of the cumulative survival rates within the 28 days following the onset of acute respiratory failure in ICU in the overall population. The rate of mortality was significantly lower in patients treated with high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy alone (*blue line*) than in patients treated with noninvasive ventilation (NIV) as first-line therapy (*green line*), decreasing from 40 % (22/55) to 20 % (12/60) $p = 0.0221$ by log-rank test

26–28], reinforcing the external validation of our results. Conversely, the rates of intubation and mortality in our patients treated with HFNC alone were 35 and 20 %, respectively, which are markedly lower than the rates reported in the above-mentioned studies [2, 26–28]. Therefore, these differences seem more likely due to a decrease in intubation or mortality rates observed in the HFNC group rather than an excess of intubation or mortality in the NIV group.

In contrast to patients with chronic obstructive pulmonary disease [29, 30] or cardiogenic pulmonary edema [31], the benefits of NIV remain unclear in immunocompromised patients with acute respiratory failure. To date, three randomized controlled trials have compared the use of NIV versus standard oxygen in immunocompromised patients with acute respiratory failure [5, 6, 11]. In a first trial including 40 patients with solid organ transplantation, the rate of intubation was significantly reduced in patients treated with NIV [5]. However, nearly one quarter of the patients had cardiogenic pulmonary edema [5], a condition for which the benefits of NIV are supported by a strong level of evidence [31]. In a second trial including 52 patients, the rates of intubation and mortality were significantly lower in patients treated with NIV [6]. However, these beneficial effects were observed only in patients with hematologic cancer or neutropenia, which accounted only for 15 patients per group [6]. In the most recent trial including 374 patients, intubation and mortality rates did not differ between the two groups [11]. However, respiratory rate and oxygen requirement at inclusion were lower than in our study and in the two previous trials [5, 6], perhaps illustrating a lower severity of respiratory failure, which may have attenuated the impact of NIV on outcomes.

The case volume of patients treated with first-line NIV may also have influence on outcomes, with lower expected intubation rates in highly skilled centers. These findings have already been suggested in patients treated with NIV for cardiogenic pulmonary edema or acute-on-chronic respiratory failure [9, 32–35]. In our high case-volume center, this would have favoured the NIV group and attenuated the outcome difference between the 2 groups, which was not the case.

A recent retrospective study including 178 immunocompromised patients with acute respiratory failure suggested that the best strategy consisted in use of NIV associated with HFNC between NIV sessions [28]. The 37 % mortality rate recorded in the group treated by NIV and HFNC was almost the same as that of our patients treated by NIV (40 %). Once again, this mortality rate remained markedly higher than the 20 % rate we report herein in our patients treated with HFNC alone. Therefore, use of HFNC alone without NIV could be the treatment of choice in immunocompromised patients admitted to ICU for acute respiratory failure.

Although use of HFNC alone has been poorly evaluated in immunocompromised patients with acute respiratory failure, our results are in line with those found recently in a large multicenter randomized controlled trial [20]. Indeed, this study showed a significantly reduced mortality rate in patients treated with HFNC alone as compared to those treated by NIV with HFNC between NIV sessions [20]. In this trial, about one-third of included patients were immunocompromised, and the rates of intubation and in-ICU mortality in the HFNC group were 38 and 11 %, respectively, which are in line with those we report.

The beneficial effects of HFNC could be largely due to tolerance. HFNC seems better tolerated than NIV in patients with acute respiratory failure with a higher degree of comfort, a reduction in the severity of dyspnea and a decreased respiratory rate [15, 20]. Although these criteria were not assessed in our study, we believe that our findings may be extrapolated to immunocompromised patients. By contrast, NIV could be harmful due to potential ventilator-induced lung injury generated by pressure support that increases tidal volumes [36] and leads to high transpulmonary pressure [37]. Indeed, it

Table 2 Univariate analysis of variables associated with mortality at day 28 in the overall population

	Survivors ($n = 81$)	Non-survivors ($n = 34$)	Odds ratio (95 % CI)	*p* value
Demographic variables				
Age (years)	56 ± 15	60 ± 15	1.02 (0.99–1.05)	0.13
Gender (male)	54 (67 %)	23 (68 %)	0.96 (0.41–2.25)	0.92
ICU admission before 2011	24 (30 %)	14 (41 %)	1.66 (0.72–3.82)	0.23
Noninvasive ventilation as a first-line therapy	34 (42 %)	22 (65 %)	2.67 (1.16–6.12)	0.03
SAPS II score	42 ± 12	47 ± 13	1.036 (1.00–1.07)	0.04
Modified SOFA score excluding respiratory item	3 (1–6)	4 (1–7)	1.06 (0.93–1.21)	0.44
Knaus chronic health status score				0.32
A	24 (30 %)	10 (29 %)	1	
B	31 (38 %)	8 (24 %)	0.62 (0.21–1.81)	
C	23 (28 %)	13 (38 %)	1.36 (0.50–3.70)	
D	3 (3.7 %)	3 (8.8 %)	2.40 (0.41–13.98)	
Mac Cabe classification				0.32
1	28 (35 %)	11 (32 %)	1	
2	37 (46 %)	12 (35 %)	0.83 (0.32–2.14)	
3	16 (20 %)	11 (32 %)	1.75 (0.62–4.94)	
Type of immunosuppression				0.08
Hematologic cancer or neutropenia	49 (60 %)	15 (44 %)	1	
Solid cancer	9 (11 %)	10 (29 %)	3.53 (1.21–10.27)	
Drug-induced immunosuppression	21 (26 %)	9 (26 %)	1.41 (0.54–3.70)	
Acquired immune deficiency syndrome	2 (2 %)	0 (0 %)	0.64 (0.02–27.52)	
Variables at inclusion				
Heart rate (bpm)	111 ± 23	113 ± 21	1.00 (0.99–1.02)	0.71
Systolic arterial blood pressure (mmHg)	126 ± 24	126 ± 29	1.00 (0.98–1.02)	0.96
Diastolic arterial blood pressure (mmHg)	67 ± 18	67 ± 13	1.00 (0.98–1.02)	0.99
Respiratory rate (breaths/min)	28 (25–32)	30 (27–34)	1.04 (0.98–1.10)	0.19
SpO_2 (%)	96 (94–99)	94 (90–97)	0.90 (0.83–0.97)	0.01
Body temperature (°C)	38.0 ± 1.2	37.7 ± 0.9	0.82 (0.58–1.18)	0.29
pH	7.46 (7.42–7.49)	7.44 (7.40–7.49)	0.59 (0.00–21.07)	0.30
Sodium bicarbonate (mmol/l)	24 (22–27)	24 (22–27)	1.03 (0.94–1.12)	0.83
PaO_2-to-FiO_2 ratio (mmHg)	158 ± 59	141 ± 48	0.99 (0.99–1.00)	0.15
PaO_2-to-FiO_2 ratio ≤ 200 mmHg	62 (77 %)	29 (85 %)	1.78 (0.60–5.23)	0.29
PaO_2 (mmHg)	74 (61–88)	70 (57–93)	1.00 (0.99–1.01)	0.38
$PaCO_2$ (mmHg)	34 (31–40)	34 (31–45)	1.01 (0.97–1.06)	0.56
$PaCO_2$ > 45 mmHg	8 (10 %)	6 (18 %)	1.96 (0.62–6.14)	0.24
Bilateral lung infiltrate	69 (85 %)	27 (79 %)	0.67 (0.24–1.89)	0.45
Vasopressors within 24 h after ICU admission	10 (12 %)	13 (38 %)	2.18 (0.85–5.62)	0.11
Immunosuppressive drug during ICU stay	22 (27 %)	6 (17 %)	0.58 (0.21–1.58)	0.35
Cause of respiratory failure				0.13
Documented infection	38 (47 %)	17 (50 %)	1	
Cardiogenic pulmonary edema	10 (12 %)	0 (0 %)	0.11 (0.01–2.17)	
Specific	11 (14 %)	8 (24 %)	1.63 (0.56–4.76)	
Other identified causes	12 (15 %)	6 (18 %)	1.14 (0.37–3.54)	
Not identified cause	10 (12 %)	3 (9 %)	0.73 (0.19–2.91)	

Nominal variables are given as number (%), and continuous data are given as median (25th–75th percentile) or mean ± standard deviation (SD) according to their distribution using the Kolmogorov–Smirnov test

SAPS Simplified Acute Physiology Score, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment

Table 3 Multivariate analysis of variables associated with outcomes in the overall population

	Adjusted odds ratio (95 % CI)	*p* value
Variables independently associated with intubation[a]		
Simplified Acute Physiology Score II, per point	1.04 (1.00–1.08)	0.04
Noninvasive ventilation as a first-line therapy	3.25 (1.39–7.60)	0.007
Use of vasopressors within 24 h after ICU admission	4.12 (1.32–12.84)	0.02
Variables independently associated with mortality at day 28[b]		
Age (per year)	1.03 (1.00–1.07)	0.04
Use of vasopressors within 24 h after ICU admission	2.83 (1.02–7.91)	0.047
Noninvasive ventilation as a first-line therapy	3.70 (1.49–9.19)	0.005

[a] Non-collinear variables included in the logistical regression model were Simplified Acute Physiology Score II, Noninvasive ventilation as a first-line therapy, use of vasopressors within 24 h after ICU admission, SpO_2 at ICU admission, cause of respiratory failure and $PaCO_2$ as a continuous variable. The year of ICU admission was forced in the model

[b] Non-collinear variables included in the logistical regression model were age, PaO_2-to-FiO_2 ratio at ICU admission, use of noninvasive ventilation as a first-line therapy, type of immunosuppression, use of vasopressors in the 24 h after ICU admission, cause of respiratory failure and $PaCO_2 > 45$ mmHg. The year of ICU admission was forced in the model

is well established that mortality of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is lower using low tidal volumes approximating 6 ml/kg of predicted body weight [38]. Even in patients without criteria for ARDS, the use of low tidal volumes may reduce the risk of developing ARDS [39]. In our study, the majority of patients treated with NIV had clinical criteria for ARDS according to the recent definition [40], and the expiratory tidal volumes delivered to these patients under NIV were around 9.0 ml/kg of predicted body weight. Although such high volumes are similar to those reported in recent studies focusing on NIV in acute respiratory failure [20, 34], they could be particularly deleterious by worsening lung injury. Indeed, in the study by Carteaux and colleagues, an expired tidal volume above 9.5 ml/kg of predicted body weight was a strong predictor of NIV failure in hypoxemic patients [36]. Despite the absence of expired tidal volume assessment in the HFNC group, the higher intubation rate observed in the NIV group may be explained by the high proportion of patients with an expired tidal volume above 9.5 ml/kg of predicted body weight (46 % of the patients treated with NIV). In addition, any potential deleterious effect of delayed intubation in patients treated with NIV [41, 42] can be ruled out as time from ICU admission to intubation was not longer than in patients treated with HFNC alone.

Limitations

Our study has several limitations. First, the study was monocentric and performed in a unit with experience in noninvasive management of immunocompromised patients with acute respiratory failure. Indeed, each year about 15 immunocompromised patients are treated with first-line noninvasive ventilatory support, which is close to the number of patients admitted in other highly skilled centers [2, 26]. Therefore, these results could not be extrapolated to centers with less experience. Second, the retrospective nature of the study might have induced selection bias despite the careful classification of patients included in the analysis. Indeed, the baseline characteristics of patients were not similar as patients in the HFNC group were older and as there was a higher proportion of patients with respiratory acidosis in the NIV group. NIV could have been preferentially used in hypercapnic patients due to its efficacy in correction of alveolar hypoventilation [43]. Therefore, the most severe patients might have been more frequently treated with NIV than with HFNC alone. Nevertheless, functional status before ICU admission and baseline severity scores were similar between the two groups. Our intubation and mortality rates in the NIV group were similar to those reported in the literature [2, 6, 26, 27], thereby reinforcing the external validity of our results. Third, it is possible that outcomes of immunocompromised patients admitted to our ICU over this 8-year period had improved in the recent years [44]. However, even after forcing the year of ICU admission in the logistic regression model, NIV remained associated with intubation and mortality. Obviously, these results do

Table 4 Comparison of baseline characteristics and outcomes between propensity score-matched patients treated by noninvasive positive pressure ventilation (NIV) or high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy alone

	NIV ($n = 24$)	HFNC ($n = 33$)	*p* value
Age (years)	62 ± 11	62 ± 11	0.72
Gender (male)	18 (75 %)	17 (52 %)	0.13
Knaus chronic health status score			0.53
A	8 (33 %)	9 (27 %)	
B	6 (25 %)	11 (33 %)	
C	10 (42 %)	11 (33 %)	
D	0 (0.0 %)	2 (6.1 %)	
Mac Cabe classification			0.27
1	11 (46 %)	12 (36 %)	
2	6 (25 %)	15 (45 %)	
3	7 (29 %)	6 (18 %)	
SAPS II at ICU admission (points)	40 ± 11	44 ± 12	0.52
Modified SOFA score at inclusion (points)	1.5 (0.0–4.0)	3.0 (1.0–6.0)	0.44
Type of immunosuppression			0.19
Hematologic cancer or neutropenia	12 (50 %)	18 (55 %)	
Solid cancer	7 (29 %)	3 (9.1 %)	
Drug-induced immunosuppression	5 (21 %)	11 (33 %)	
Acquired immune deficiency syndrome	0 (0.0 %)	1 (3.0 %)	
Cause of respiratory failure			0.08
Documented infection	9 (38 %)	19 (58 %)	
Cardiogenic pulmonary edema	4 (27 %)	3 (9.1 %)	
Specific	6 (25 %)	1 (3.0 %)	
Other identified causes	2 (8.3 %)	6 (18 %)	
Not identified cause	3 (13 %)	4 (12 %)	
Clinical and biological parameters at inclusion			
Heart rate (beats/min)	107 ± 21	112 ± 21	0.55
Systolic blood pressure (mmHg)	140 ± 22	127 ± 23	0.17
Respiratory rate (breaths/min)	30 ± 6	29 ± 6	0.76
SpO_2 (%)	94 ± 5	96 ± 4	0.10
Body temperature (°C)	37.9 ± 1.1	37.9 ± 1.1	0.66
Bilateral lung infiltrates on chest X-ray	19 (79 %)	31 (93 %)	0.12
Arterial pH	7.45 ± 0.07	7.46 ± 0.06	0.43
PaO_2-to-FiO_2 ratio (mmHg)	154 ± 57	156 ± 57	0.98
PaO_2-to-FiO_2 ratio ≤ 200 mmHg	18 (75 %)	24 (73 %)	0.85
$PaCO_2$ (mmHg)	39 ± 8	33 ± 5	0.03
$PaCO_2$ > 45 mmHg	4 (17 %)	1 (3.0 %)	0.15
Sodium bicarbonate (mmol/l)	26 ± 4	24 ± 4	0.10
Vasopressors within 24 h after ICU admission	1 (4.2 %)	4 (12 %)	0.39
Time from admission to ventilatory support initiation (h)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.98
Need for immunosuppressive drug during ICU stay	5 (21 %)	4 (12 %)	0.47
Admission before 2011	12 (50 %)	7 (21 %)	0.04
Primary outcome			
28-day mortality	10 (42 %)	5 (15 %)	0.03
Secondary outcomes			
Intubation	13 (54 %)	10 (30 %)	0.07
Mortality of intubated	10/13 (77 %)	4/10 (40 %)	0.07
Time from admission to intubation (h)	48 (20–78)	35 (22–59)	>0.99
Length of invasive mechanical ventilation (days)	8 (5–18)	5 (3–10)	>0.99

Table 4 continued

	NIV ($n = 24$)	HFNC ($n = 33$)	*p* value
Length of ICU stay (days)	7 (5–16)	6 (4–9)	0.13
In-ICU mortality	10 (42 %)	4 (12 %)	0.01

Nominal variables are given as number (%), and continuous data are given as median (25th–75th percentile) or mean ± standard deviation (SD) according to their distribution using the Kolmogorov–Smirnov test

SAPS Simplified Acute Physiology Score, *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment

not allow for definitive conclusion on the deleterious effects of NIV in this population, and our findings need to be confirmed in a randomized trial.

Conclusion

Based on this retrospective cohort study, the use of high-flow oxygen therapy through nasal cannula alone may be associated with better outcomes than noninvasive ventilation in immunocompromised patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure.

Additional file

Additional file 1. Univariate analysis of variables associated with intubation in the overall population.

Abbreviations

HFNC: high-flow oxygen therapy through nasal cannula; ICU: intensive care unit; NIV: noninvasive ventilation.

Authors' contributions

RC, AJ, PP, RR AWT, and JPF participated in the design of the study and performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

[1] Service de Réanimation Médicale, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France. [2] INSERM CIC 1402 (ALIVE Group), Université de Poitiers, Poitiers, France.

Acknowledgements

We gratefully thank Jeffrey Arsham for editing the original manuscript.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Ethics approval

This study was approved by the Ethics Committee of the French Intensive Care Society (*Société de Réanimation de Langue Française*, SRLF, CE no. 14-27) and given its observational nature, informed consent was waived.

Received: 31 January 2016 Accepted: 6 May 2016
Published online: 20 May 2016

References

1. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium–a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. J Clin Oncol. 2013;31(22):2810–8.
2. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. Chest. 2014; Epub 2014/02/01.
3. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. Crit Care. 2012;16(4):R133.
4. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. Crit Care Med. 2008;36(10):2766–72.
5. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000;283(2):235–41.
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;344(7):481–7.
7. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. CMAJ. 2011;183(3):E195–214.
8. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014;40(8):1106–14.
9. Schnell D, Timsit JF, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. Intensive Care Med. 2014;40(4):582–91.
10. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. Intensive Care Med. 2016;42(1):82–92.
11. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(16):1711–9.
12. Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, Hill NS. Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults: mechanisms of action and clinical implications. Chest. 2015;148(1):253–61.
13. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med. 2011;37(11):1780–6.
14. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Respir Care. 2010;55(4):408–13.
15. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. Respir Care. 2015;60(2):170–8.
16. Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. Anaesthesia. 2008;63(9):938–40.
17. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. Br J Anaesth. 2009;103(6):886–90.
18. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. Respir Med. 2009;103(10):1400–5.
19. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. Respir Care. 2015;60(10):1369–76.

20. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372(23):2185–96.
21. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med. 1981;9(8):591–7.
22. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia: I. Etiology and ecology. Arch Intern Med. 1962;110:845–7.
23. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270(24):2957–63.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707–10.
25. D'Agostino RB Jr, D'Agostino RB Sr. Estimating treatment effects using observational data. JAMA. 2007;297(3):314–6.
26. Razlaf P, Pabst D, Mohr M, Kessler T, Wiewrodt R, Stelljes M, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis. Respir Med. 2012;106(11):1509–16.
27. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. Crit Care Med. 2011;39(10):2232–9.
28. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Blache JL, et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2015;41(11):2008–10.
29. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326(7382):185.
30. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med. 2014;174(12):1982–93.
31. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD005351.
32. Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C, Thille AW. Noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure: intubation rate in an experienced unit. Respir Care. 2013;58(12):2045–52.
33. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(12):1279–85.
34. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. Crit Care. 2013;17(6):R269.
35. Ozsancak Ugurlu A, Sidhom SS, Khodabandeh A, Ieong M, Mohr C, Lin DY, et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. Chest. 2014;145(5):964–71.
36. Carteaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. Crit Care Med. 2015.
37. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2014;370(10):980.
38. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. N Engl J Med. 2000;342(18):1301–8.
39. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA. 2012;308(16):1651–9.
40. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526–33.
41. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med. 2004;350(24):2452–60.
42. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2012;38(3):458–66.
43. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(9):1112–8.
44. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population-based study. Lancet. 2015;385(9974):1206–18.

Submit your manuscript to a SpringerOpen journal and benefit from:

- ► Convenient online submission
- ► Rigorous peer review
- ► Immediate publication on acceptance
- ► Open access: articles freely available online
- ► High visibility within the field
- ► Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Comment optimiser les réglages de la VNI ? (Étude 2)

R. Coudroy, MA. Hoppe, R. Robert, JP. Frat, AW. Thille.

Influence of the noninvasive ventilation protocol on the incidence of intubation rates in patients with de novo respiratory failure.

Respiratory Care. Accepté pour publication le 26 juillet 2019.

Introduction

La VNI est fréquemment utilisée en Réanimation pour éviter l'intubation chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë. Elle permet de diminuer le recours à l'intubation chez les patients avec un œdème aigu pulmonaire cardiogénique ou une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive. En revanche, son efficacité dans l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* est débattue. En effet, l'analyse groupée des études randomisées montre que la VNI pourrait diminuer le taux d'intubation en comparaison à l'oxygénothérapie standard, mais elle serait sans effet sur la mortalité. Pour cette raison, les experts n'ont pas été en mesure de formuler de recommandation dans cette indication. Étonnamment, le protocole de VNI était très différent entre les études analysées. Or des études physiologiques et des avis d'experts suggèrent que le protocole de VNI, tel que la durée des séances, le type de ventilateur, ou le niveau de PEP, pourrait influencer le devenir des patients. L'objectif de cette étude était de tester l'influence du protocole de VNI sur le taux d'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* au moyen d'une revue systématique de la littérature.

Méthodes

Processus de sélection des études

Les études randomisées et contrôlées dans lesquelles les patients recevaient de la VNI pour une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* étaient sélectionnées. Les bases de données Medline et Embase étaient interrogées. Afin d'avoir la plus grande sensibilité, toutes les études randomisées portant sur la VNI étaient examinées. La sélection manuelle de celles incluant, même partiellement, des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* permettait d'obtenir la plus grande spécificité.

L'analyse qualitative portait sur les études incluant uniquement des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* ou mêlant des patients avec différents types d'insuffisance respiratoire aiguë. Pour ce dernier type d'études, les données spécifiques au sous-groupe de patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* étaient extraites. Si ces données n'étaient pas disponibles, les études étaient exclues. De même, les études dont le protocole de VNI n'était pas détaillé étaient exclues. Cette sélection permettait d'analyser quantitativement les taux d'intubation des patients admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* et traités par VNI avec un protocole spécifique.

Le protocole de VNI utilisé était extrait de la section Méthodes des études retenues et le protocole de VNI était considéré comme continu si la première séance durait au moins 6 h. Dans le cas contraire, il était considéré intermittent. Les données relatives aux réglages de la VNI et au devenir des patients étaient collectées. La PEP était considérée élevée si elle était supérieure à la médiane des valeurs de PEP reportée dans les études sélectionnées (6 cm H_2O).

Définition des objectifs

L'objectif principal était de comparer les taux d'intubation pondérés selon le mode d'administration de la VNI (continu vs. intermittent). Les objectifs secondaires étaient de comparer les taux d'intubation selon le type de ventilateur (dédié vs. de Réanimation) et le niveau de PEP utilisé (bas vs. élevé).

Résultats

Parmi les 758 études uniques examinées, 100 étaient lues et 20 étaient retenues dans l'analyse qualitative. L'extraction des données spécifiques au sous-groupe de patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* était impossible dans 3 études et le protocole de VNI n'était pas détaillé dans 3 autres études. Ainsi, 14 études incluant 750 patients étaient retenues dans l'analyse quantitative.

Les critères de sélection des patients, la cause de l'insuffisance respiratoire et les critères d'intubation étaient hétérogènes. De nombreuses données relatives aux réglages de la VNI comme les niveaux d'aide inspiratoire, de PEP, les volumes courants, ou la durée de traitement effective dans les 24 premières heures étaient fréquemment manquantes. De même, certaines caractéristiques du devenir des patients comme le délai d'intubation et la mortalité des patients intubés étaient rarement rapportées. La VNI était administrée de manière continue dans 10 études (319 patients, 43%) et de

manière intermittente dans 4 études (431 patients, 57%). Un ventilateur dédié était utilisé dans 6 études (157 patients, 21%). Dans les 9 études précisant la PEP utilisée, elle était en moyenne de 6 cm H_2O et ne différait pas selon le mode d'administration de la VNI.

Les taux d'intubation pondérés n'étaient pas différents entre les études administrant la VNI de manière continue ou intermittente (38% vs. 41%, respectivement, p = 0.61). De même, il n'existait pas de différence selon le type de ventilateur (39% dans les études utilisant des ventilateurs dédiés et 41% dans celles utilisant des ventilateurs de Réanimation). L'utilisation d'une PEP > 6 cm H_2O était associée à un taux d'intubation pondéré plus bas (25%) qu'une PEP ≤ 6 cm H_2O (43%), p = 0.03.

Conclusion

Les résultats de cette revue systématique de la littérature suggéraient que dans l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* traitée par VNI, un niveau de PEP élevé pourrait être associé à une réduction du taux d'intubation en comparaison à un niveau de PEP bas. En revanche, l'administration continue de la VNI et l'utilisation de ventilateurs dédiés ne semblait pas influencer le taux d'intubation. En raison de l'hétérogénéité des critères d'inclusion entre les études sélectionnées, il est urgent de définir l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* de manière consensuelle. De même, le manque de certaines données sensibles sur les réglages de la VNI et le devenir des patients rend nécessaire la création de recommandations sur les données à rapporter dans les études randomisées sur la VNI afin de mieux comprendre les bénéfices et les risques de la VNI dans cette indication.

Implication pour le projet de recherche

Cette étude a aidé à concevoir le protocole de VNI utilisé dans le groupe contrôle de notre projet.

Article

De: **Respiratory Care** onbehalfof@manuscriptcentral.com
Objet: Respiratory Care - Decision on Manuscript ID RC-07104.R3
Date: 26 juillet 2019 à 20:14
À: r.coudroy@yahoo.fr
Cc: sara.moore@aarc.org, branson@aarc.org, gail.drescher@aarc.org

26-Jul-2019

Dear Dr. COUDROY:

Your manuscript entitled "Influence of the noninvasive ventilation protocol on the incidence of intubation rates in patients with de novo respiratory failure" has been evaluated by an external consultant, whose comments are included at the foot of this letter. In accordance with their assessment and recommendations, I am pleased to accept it for publication in Respiratory Care in its current form.

Your paper will be scheduled for the next available issue of the Journal. We try to publish papers as soon as possible after they are accepted, but in some cases we experience a backlog of 6 to 9 months between acceptance and publication. You will receive page proof prior to final publication.

In the meantime, your paper will be uploaded as an Epub (paper in press) and will appear in PubMed. It usually takes several months for papers to move through production to Epub.

Please note that by this email notifying you that we have accepted your paper, copyright is automatically transferred to Daedalus Enterprises.

Thank you for submitting this work to the Journal.

Dean R Hess PhD RRT FAARC
Managing Editor
RESPIRATORY CARE

Reviewer(s)' Comments to Author:
Reviewer: 1

Comments to the Author
In my opinion, the text has been revised well in its latest form. Thank you, Congratulations and Best wishes to you.

RESPIRATORY CARE

Influence of the noninvasive ventilation protocol on the incidence of intubation rates in patients with de novo respiratory failure.

Journal:	*Respiratory Care*
Manuscript ID	RC-07104.R3
Manuscript Type:	Systematic Review
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	COUDROY, Rémi; CHU de Poitiers, Médecine Intensive et Réanimation; Université de Poitiers, INSERM CIC 1402 - Groupe ALIVE Hoppe, Marie-Anne; CHU de Poitiers, Médecine Intensive et Réanimation ROBERT, René; CHU de Poitiers, Médecine Intensive et Réanimation; Université de Poitiers, INSERM CIC 1402 - Groupe ALIVE FRAT, Jean-Pierre; CHU de Poitiers, Médecine Intensive et Réanimation; Université de Poitiers, INSERM CIC 1402 - Groupe ALIVE Thille, Arnaud; CHU de Poitiers, Médecine Intensive et Réanimation; Université de Poitiers, INSERM CIC 1402 - Groupe ALIVE
Categories:	Noninvasive ventilation, Respiratory failure, acute (not ARDS)

SCHOLARONE™
Manuscripts

Title: Influence of the noninvasive ventilation protocol on the incidence of intubation rates in patients with *de novo* respiratory failure.

Authors: Remi Coudroy[1,2,3], MD.; Marie-Anne Hoppe[1], MD.; René Robert[1,2,]3, MD. PhD.; Jean-Pierre Frat[1,2,3], MD.; Arnaud W. Thille[1,2,3], MD. PhD.

Institutional addresses:
[1]CHU de Poitiers, Service de Médecine Intensive Réanimation, 2 rue de la Milétrie, Poitiers, F-86021, France
[2]INSERM, CIC 1402, Groupe ALIVE, Poitiers, F-86000, France
[3]Université de Poitiers, Faculté de Médecine et Pharmacie, Poitiers, F-86000, France

Specific contributions of each author:

- Literature search: RC, MAH
- Data collection: RC, MAH
- Study design: RC, JPF, AWT
- Analysis of data: RC, JPF, AWT
- Manuscript preparation: RC, JPF, AWT
- Review of manuscript: RC, MAH, RR, JPF, AWT

Name and location of the institution where the study was performed:
CHU de Poitiers, Service de Médecine Intensive Réanimation, 2 rue de la Milétrie, Poitiers, F-86021, France

Name, date, and location of any meeting or forum where research data were previously presented, and who presented:
French Intensive Care Congress, January 2019, Paris, France

Sources of financial support:
None

Conflict of interest statement:
RC reports travel expenses to attend scientific meetings by MSD and Fisher & Paykel.
J-PF reports consulting fees from Fisher & Paykel.
AWT reports travel expenses to attend scientific meetings by Fisher & Paykel, Covidien, General Electrics and Maquet-Getinge.
MAH and RR report no conflict of interest.

Corresponding author: Dr Remi Coudroy

Abstract: 279

Background: The use of noninvasive ventilation (NIV) is debated in *de novo* respiratory failure. Prolonged sessions, using a dedicated ventilator, with high positive end-expiratory pressure (PEEP) levels could be associated with better outcomes than shorter sessions, using an ICU ventilator, with low PEEP levels. We performed a systematic review of randomized controlled trials to test whether the incidence of intubation was influenced by the NIV protocol in patients admitted to ICU for *de novo* respiratory failure. **Methods:** We selected randomized trials on NIV indexed in PubMed and Embase from inception to April 2018. Paediatric studies, performed outside the ICU, on NIV for a reason other than *de novo* respiratory failure, and in which NIV protocol was not specified were excluded. Two authors independently extracted intubation rates and the NIV protocol (prolonged or short sessions, type of ventilator and PEEP levels). **Results:** Fourteen studies including 750 patients treated with NIV for *de novo* respiratory failure in ICU were analysed. Overall intubation rate was 39% [33-46] and was not influenced by prolonged NIV sessions or the type of ventilator. The 154 patients treated with PEEP greater than the median overall PEEP (6 cmH_2O) had a PEEP level of 8 ± 2 cmH_2O and a pressure support level of 7 ± 2 cmH_2O. Their intubation rate was lower than the 293 patients treated with lower PEEP levels (25% [15-37] vs. 35% [33-54], p=0.025). Inclusion criteria were heterogeneous and numerous critical information on NIV were lacking. **Conclusions:** Except for high PEEP levels that might be associated with lower intubation rates, the protocol for carrying out NIV does not seem to influence the incidence of intubation rate in patients with *de novo* respiratory failure.

Keywords: respiratory failure, respiratory distress syndrome, intensive care unit, noninvasive ventilation, endotracheal intubation, systematic review.

Background

Noninvasive positive pressure ventilation (NIV) is frequently used in intensive care unit (ICU) to avoid intubation of patients with acute respiratory failure.[1] It undeniably reduces intubation rates of patients with cardiogenic pulmonary edema[2] or chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.[3] However, in patients with *de novo* respiratory failure, *i.e.* without cardiogenic pulmonary edema and without underlying chronic lung disease, the beneficial effects of NIV are debatable and recent European/American clinical practice guidelines were unable to offer recommendations for NIV in this clinical setting.[4] The rates of intubation are particularly high in patients with *de novo* respiratory failure, ranging from 30 to 60%, and although NIV may decrease intubation rates as compared with standard oxygen, no significant difference was found in terms of mortality by pooling all randomized controlled trials.[5-14] However, the protocol for carrying out NIV may have an impact on the risk of failure and therefore on intubation rates.

Several options have been proposed to improve NIV efficacy. High daily dose of NIV by prolonged sessions delivery may be more effective than shorter sessions.[15] Dedicated ventilators could promote good NIV tolerance as compared to ICU ventilators by improving patient-ventilator asynchrony,[16] a key factor for NIV success.[1] Lastly, application of high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) could be more efficient than low PEEP levels by increasing oxygenation and alveolar recruitment,[17] as is the case in patients with acute respiratory distress syndrome under mechanical ventilation.[18]

As these hypotheses have been poorly investigated, we performed a systematic review of trials involving patients admitted to ICU for *de novo* respiratory failure with the aim of comparing intubation rates according to the NIV protocol including all the above-mentioned settings.

Methods

Aims

The primary outcome was intubation rates according to mode of administration of NIV (prolonged vs. shorter sessions). Secondary outcomes were intubation rates according to type of ventilator (dedicated vs. ICU ventilators) and level of PEEP according to the median value adjusted among selected studies (high PEEP levels if above the median vs. low PEEP levels).

Design

Meta-analyses have already compared NIV to control treatment in acute respiratory failure even recently.[19-21] However, none of them considered the protocol to carry out NIV. Therefore, we decided to select randomised controlled trials in which patients were allocated to receive NIV for *de novo* respiratory failure, and to compare the incidence of NIV failure rate (intubation) across selected studies according to the protocol to carry out NIV. As it may be difficult to exclude cardiogenic pulmonary edema in patients with acute hypoxemic respiratory failure,[22] we searched trials in which treatment with NIV was randomized for acute respiratory failure. The query was performed in view of obtaining the highest sensitivity in detection of all trials even partially including patients with *de novo* respiratory failure, while human screening of results ensured high specificity. The study has been registered in the PROSPERO database (CRD42018095087) and adheres to the PRISMA checklist.[23] We searched in Medline and EMBASE for relevant studies in English, Spanish or French using the following keywords: "acute, noninvasive ventilation, positive pressure respiration, random*, trial". Relevant studies were selected independently by two authors (MAH and RC). Conflicting entries were discussed with a third author (AWT) and resolved by consensus.

Study selection and data collection process

After removal of duplicates, abstracts were screened independently by 2 authors (MAH and RC) to exclude physiologic studies, those which were not about NIV, those in which NIV was not randomized or in a paediatric population, and those performed outside ICUs. Then, based on full-text analysis, we excluded trials randomizing NIV for invasive procedures, trauma, asthma, post-extubation respiratory failure, post-operative respiratory failure, cardiogenic pulmonary edema, acute-on-chronic respiratory failure, and patients with do-not-intubate orders. As a consequence, studies including patients with *de novo* respiratory failure and mixing different types of acute respiratory failure were retained in the qualitative synthesis. For trials including mixed populations (*i.e.* hypoxemic patients with *de novo* respiratory failure and hypercapnic patients with acute-on-chronic respiratory failure), the results sections were carefully read to extract specific outcomes on patients with *de novo* respiratory failure and to exclude those with chronic lung disease. If specific outcomes of patients with *de novo* respiratory failure could not be identified, studies were excluded. Similarly, we extracted the protocol for carrying out NIV from the methods sections of the retained trials. Studies in which details on this protocol could not be identified based on the full-text analysis were excluded. This selection enabled us to quantitatively analyse intubation rates in patients admitted to ICU for *de novo* respiratory failure and treated with a specific NIV protocol.

Data collection process and items

NIV sessions were arbitrarily considered prolonged when the first session lasted at least 6 hours, if not it was deemed short sessions. We collected information on type of ventilator (dedicated or ICU), humidification device (heat and moisture exchange filter or heated humidifier), interface (oronasal or nasal mask), mode of ventilation, and year of publication. We extracted the number of patients included, their characteristics (age, severity score at ICU admission, baseline breathing frequency, $PaCO_2$, PaO_2/FiO_2), the characteristics of NIV treatment (dose within the first 24 hours after protocol start, length during ICU stay, initial NIV settings including FiO_2, pressure support (PS), PEEP, expiratory tidal volume), and their outcomes (intubation rate, length of mechanical ventilation, ICU and hospital mortality, ICU and hospital length of stay). Data were expressed in mean ± standard derivation (SD).

Statistical analysis

Original data expressed in median and quartiles, or median, minimal and maximal values were converted into mean ± SD according to Wan and colleagues.[24] For each trial, intubation rate and 95% confidence interval were reported. Mean intubation rate of each subgroup was calculated using the inverse variance method. The proportion of total variation in study estimate due to heterogeneity was described using I^2. When heterogeneity was significant ($I^2 > 30\%$), subgroups were compared using random effects model, otherwise a fixed effects model was used. A P value < 0.05 was considered significant. Analyses were conducted using R software (https://r-project.org/).

Results

Study selection

Out of the 858 studies identified from the search, 758 were excluded for the following reasons: 360 were not about NIV, 152 did not randomize NIV, 144 were performed outside ICUs, 99 were physiologic studies, 2 were on a paediatric population and 1 full-text was not found. From the 100 full-text articles screened, 80 were excluded because of their focusing on acute-on-chronic respiratory failure (n=22), post-operative respiratory failure (n=19), post-extubation respiratory failure (n=17), cardiogenic pulmonary edema (n=14), invasive procedures (n=4), asthma (n=2), trauma (n=1), or having included patients with do-not-intubate order (n=1). Consequently, 20 studies were included in the qualitative synthesis. Among them, 3 were excluded because specific data on patients with *de novo* respiratory failure could not be extracted and 3 because the NIV protocol was not specified in the Methods section (**Figure 1**). Among the 14 studies retained in the qualitative analysis, 2 mixed different types of respiratory failure but provided specific outcomes on patients with *de novo* respiratory failure (9, 11). Therefore, 750 patients were retained in the quantitative analysis.

Study characteristics

The characteristics of the studies analysed are displayed in **Table 1**. Patients were included because of high breathing frequency in 11 studies (79%), low PaO_2/FiO_2 ratio in 11 studies (79%), and pulmonary infiltrates on chest X-ray in 3 studies (21%). Thresholds for each inclusion criterion varied among all studies. Only 2 studies (14%) considered $PaCO_2$ as an inclusion criterion (**Table 1**): in the trial from Frat and colleagues, a $PaCO2 \leq 45$ mm Hg was a mandatory criterion,[8] whereas in the study from Wysocki and colleagues, a $PaCO_2 \geq 50$ mm Hg was a possible albeit not mandatory inclusion criterion.[13] NIV was performed by prolonged sessions in 10 studies (319 patients, 43 %) and by short sessions in 4 studies (431 patients, 57%). The noninvasive ventilation protocol is displayed in **Supplemental Table 1**. A dedicated ventilator was used in 6 studies (157 patients, 21%). Half of the studies were multicentre (550 patients, 73%). All studies except one used a bi-level positive pressure ventilation mode, an oronasal mask, and applied prespecified intubation criteria (see details in **Supplemental Table 2**). Only 3 studies reported the type of humidification device.

Details of the 750 patients included in the systematic review are displayed in **Supplemental Table 3**. Respiratory rate at inclusion was 35 ± 6 breaths/min, $PaCO_2$ 38 ± 9 mm Hg, and PaO_2/FiO_2 152 ± 49 mm Hg. Mean PEEP level was 6 ± 1 cm H_2O and was reported in 9 studies (64%). Mean PS level was 10 ± 2 cm H_2O and was reported in 7 studies (50%), actual NIV duration within the first 24 hours in 5 (36%), and FiO_2 in 4 (29%). Expired tidal volumes were displayed in 2 studies (14%) and were 9.2 ± 3.1 ml/kg of predicted body weight. Main cause of respiratory failure was reported in 11 out of the 14 studies (672 patients, 90%, see **Supplemental Table 4**). Pneumonia accounted for 60% of cases (399 patients). The cause of respiratory failure differed significantly between patients treated with prolonged and shorter NIV sessions ($p < 0.001$).

Outcomes on the patients included are displayed in **Supplemental Table 5**. Overall intubation rate was 39% (289 out of 750 patients) and ICU mortality was 23% (160 out of 699 patients). Time to intubation was reported in only 6 studies whereas NIV duration and mortality of intubated patients were reported in 7 studies.

Outcomes

Intubation rates did not differ between patients treated with prolonged and those treated with shorter NIV sessions (38 % [95% confidence interval, 28-48] vs. 41% [33-49], respectively, p=0.61) **(Figure 2).** Likewise, intubation rates did not differ between studies using dedicated ventilators or using ICU ventilators (39% [24-56] vs. 40% [33-47], respectively, p=0.93 **(Figure 3).** Among the 9 studies specifying the set PEEP level (including 447 of the 750 patients, 60%), use of high PEEP levels greater than 6 cm H_2O was associated with lower intubation rates than lower PEEP levels (25% [15-37] vs. 43 % [33-54], respectively, p=0.025 **(Figure 4).**

Heterogeneity between all studies was significant as illustrated by the funnel plot **(Supplemental Figure 1)**. Similarly, heterogeneity between studies and subgroups was significant in all analyses **(Figures 2 to 4)**.

Discussion

This systematic review is the first to investigate the relationship between the way of carrying out NIV and the incidence of NIV failure in patients with *de novo* respiratory failure. Prolonged NIV sessions and the use of

dedicated ventilators did not influence the incidence of intubation among randomized trials analysed. The only variable that might have influenced outcome was high PEEP level, which was associated with lower intubation rates than low PEEP level. Lastly, all trials had different inclusion criteria, and numerous major data on how NIV was performed were missing (such as expired tidal volume, time to intubation, or mortality of intubated patients).

The inclusion criteria defining *de novo* respiratory failure were particularly heterogeneous from one study to another. Thresholds of respiratory rate ranged from 23 to 35 breaths/min.[5, 25-27] However, mean respiratory rate at inclusion was equal to or above 30 breaths/min in all studies but one.[28] Similarly, the criterion for hypoxemia on inclusion was highly variable among studies, resulting in a range of PaO_2/FiO_2 from 100 (26) to 225 mm Hg.[14] However, mean PaO_2/FiO_2 on inclusion was below 200 mm Hg in 8 out of 10 studies in which PaO_2/FiO_2 could be extracted (681 patients). Only a low proportion of studies required pulmonary infiltrates as an inclusion criterion. As a consequence, the proportion of patients with acute respiratory distress syndrome according to the Berlin definition[29] could markedly differ from one trial to the next. Likewise, some of the patients had hypercapnia which could exhibit respiratory fatigue. Therefore, the inclusion of patients with a wide range of $PaCO_2$ could have illustrated different grade of respiratory failure severity and have participated to explain the heterogeneity between studies. All in all, these heterogeneous inclusion criteria may explain the heterogeneity of intubation rates, which ranged from 5 to 64%. An individual analysis in more homogeneous subgroups might reduce heterogeneity between studies and possibly between intubation rates.

High PEEP levels were associated with lower intubation rates than low PEEP levels. Although findings should be interpreted cautiously given that PEEP levels were reported in only 9 out of the 14 studies (60% of the patients), the beneficial effects of high PEEP levels on oxygenation were suggested in a previous physiologic study.[17] Similarly, in patients with acute respiratory distress syndrome under invasive ventilation, high PEEP levels were associated with shorter length of mechanical ventilation and lower mortality than low PEEP levels.[18] In a recent study, patients with acute respiratory distress syndrome treated with helmet had markedly lower intubation rates than those treated with face mask.[30] Although the use of helmet may explain this difference in terms of improved patient comfort, those treated with helmet also had higher PEEP levels than those treated with face mask, a factor that might help to explain beneficial effects.[30]

In contrast, the use of prolonged rather than shorter NIV sessions to reduce patient self-inflicted lung injury (PSILI)[31] and consequently the intubation rate is not supported by our results. On a physiological perspective, the concept of PSILI has been described in animal models invasively ventilated under pressure-controlled ventilation without discontinuation, and not treated with NIV.[32, 33] Moreover, 2 clinical studies reported deleterious effects of large tidal volumes under NIV on intubation rates, and not the use of short or prolonged NIV sessions.[34, 35]. Consequently, there is no strong physiologic rationale suggesting the use of prolonged over shorter NIV sessions to decrease PSILI. On a clinical perspective, two recent large multicentre trials did not report any benefit of short NIV sessions as compared to oxygen therapy.[8, 28] Experts pointed out that negative results could have been due to the NIV protocol, and that use of prolonged NIV sessions may have been associated with better outcomes.[36, 37] However, our analysis focusing on 750 patients did not highlight any potential benefit of prolonged NIV sessions in *de novo* respiratory failure. Likewise, type of ventilator did not seem to influence NIV success rates. Although dedicated ventilators may promote patient-ventilator synchrony and tolerance, the amount of major patient-ventilator asynchrony differed little between dedicated ventilators and ICU ventilators using activated NIV mode.[16] Therefore, our results do not suggest the need for dedicated ventilator to optimize NIV in *de novo* respiratory failure.

Unfortunately, most of the studies did not report crucial information concerning their NIV protocol. Although the deleterious role of large expired tidal volumes was reported nearly 2 decades ago in patients with acute respiratory distress syndrome under invasive ventilation,[38] only 2 out of the 14 trials we analysed (14%) reported expired tidal volume. However, two recent studies reported that large expired tidal volume was associated with higher NIV failure rate, suggesting potentially harmful effects of NIV.[34, 35] Time to intubation was indicated in only 36% of trials, even though delayed intubation may also have had an impact on outcomes.[39] Moreover, use of prolonged NIV sessions might influence time to intubation. As time to intubation and expired tidal volume may directly influence outcomes of intubated patients by generating PSILI,[31] we believe that these above-mentioned data should be given in future trials on NIV for *de novo* respiratory failure. Likewise, to better

investigate the potential harmfulness of NIV, we believe that mortality of intubated patients, which was reported in only half of the studies, should be systematically reported.

Limitations

Several limitations have to be acknowledged. First, the studies included were heterogeneous. However, we selected exclusively randomized trials performed in ICUs in which NIV was conducted according to a precise protocol detailed in the Methods section of each study. Moreover, statistical analysis was performed using random-effect analysis according to the Cochrane collaboration.[22] We believe that the heterogeneity in outcomes could be explained by the heterogeneity in inclusion criteria, in protocols to carry out NIV, in causes of respiratory failure, and in intubation criteria as discussed above. Second, our definition of prolonged NIV sessions for at least 6 hours is debatable. Indeed, in almost all studies, NIV application was not "continuous until intubation or weaning" *per se*, and could be interrupted several times per day to test oxygenation status or to clear secretions for instance. However, all trials assigned in the prolonged application group had a first NIV session of at least 6 hours. Therefore, it could be argued that our study compared the intubation rates according to the duration of the first NIV session (≥ or < 6 hours), and that none of the included studies had optimal NIV duration. Third, we included trials in which some patients may have had cardiogenic pulmonary edema. In fact, it may be difficult to identify cardiogenic pulmonary edema in patients with acute respiratory failure.[22] Moreover, studies on overt cardiogenic pulmonary edema were excluded, therefore limiting this bias. Fourth, 3 trials were excluded for missing data on the NIV protocol. For one study,[30] the authors were contacted but did not answer our email. The 2 others included 7 and 32 patients, respectively and only data from abstracts were available.[40, 41] Given the small sample-sized studies, the inclusion of these latter studies would probably not have influenced our findings. Fifth, the definition of prolonged NIV sessions was arbitrarily, and different duration of NIV sessions might have led to different results. However, there is no consensus definition for prolonged NIV sessions. Moreover, whether NIV application was in keeping with study protocols is unknown.

Conclusions

Our systematic review of trials on NIV for *de novo* respiratory failure in ICU suggests that high PEEP levels could reduce NIV failure rate. In contrast, prolonged NIV sessions within the first 6 hours or use of dedicated ventilators were not associated with better outcomes. The variability of inclusion criteria and the lack of important data may explain the heterogeneity in intubation rates observed. We believe that a consensual definition on *de novo* respiratory failure and guidelines on data to provide in trials on NIV could help to better understand benefits or harm of NIV in this clinical setting.

Acknowledgements

We gratefully thank Jeffrey Arsham for editing the original manuscript.

References

1. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. Intensive Care Med 2016;42(1):82-92.
2. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med 2010;152(9):590-600.
3. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;7:CD004104.
4. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017;50(2).
5. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1998;339(7):429-435.

6. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1585-1591.
7. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(12):1438-1444.
8. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. New Engl J Med 2015;372(23):2185-2196.
9. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. Chest 2005;128(6):3916-3924.
10. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(6):1799-1806.
11. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:807-813.
12. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. Chest 1998;113(5):1339-1346.
13. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest 1995;107(3):761-768.
14. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. Crit Care Med 2012;40(2):455-460.
15. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Intensive Care Med 2006;32(3):361-370.
16. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. Chest 2012;142(2):367-376.
17. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(9):1112-1118.
18. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA 2010;303(9):865-873.
19. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2017;45(7):e727-e733.
20. Huang HB, Xu B, Liu GY, Lin JD, Du B. Use of noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2017;21(1):4.
21. Kondo Y, Kumasawa J, Kawaguchi A, Seo R, Nango E, Hashimoto S. Effects of non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure excluding post-extubation respiratory failure, cardiogenic pulmonary edema and exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. J Anesth 2017;31(5):714-725.
22. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA 2000;284(18):2352-2360.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009;339:b2700.
24. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol 2014;14:135.

25. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 2000;283(2):235-241.
26. Zhang J, Cao J, Feng J, Wu Q, Chen BY. A study of noninvasive positive-pressure mechanical ventilation in the treatment of acute lung injury with a complex critical care ventilator. J Int Med Res 2014;42(3):788-798.
27. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, Mateu-Campos L, Vidal-Tegedor B, Madero-Pérez J, et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. Minerva Pneumol 2017;56(1):1-10.
28. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;314(16):1711-1719.
29. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307(23):2526-2533.
30. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315(22):2435-2441.
31. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(4):438-442.
32. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. Crit Care Med 2012;40(5):1578-1585.
33. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. Crit Care Med 2013;41(2):536-545.
34. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. Crit Care Med 2016;44(2):282-290.
35. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, Constantin J-M, Girault C, Prat G, et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. Crit Care Med 2018;46(2):208-215.
36. Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Respiratory Failure. N Engl J Med 2015;373(14):1374.
37. Navalesi P, Gregoretti C, Antonelli M. Noninvasive Ventilation and Outcomes Among Immunocompromised Patients. JAMA 2016;315(17):1902.
38. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004;351(4):327-336.
39. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguía C, González M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. New Engl J Med 2004;350(24):2452-2460.
40. Azevedo JR, Montenegro WS, Leitao AL, Silva MM, Prazeres JS, Maranhao LP. High flow nasal cannula oxygen (hfnc) versus non-invasive positive pressure ventilation (nippv) in acute hypoxemic respiratory failure. a pilot randomized controlled trial. Intensive Care Med Exp 2015;3(Abstract):A166.
41. Raine R. Noninvasive ventilarion in acute respiratory failure. Criti Care 2000(Abstract):5179.

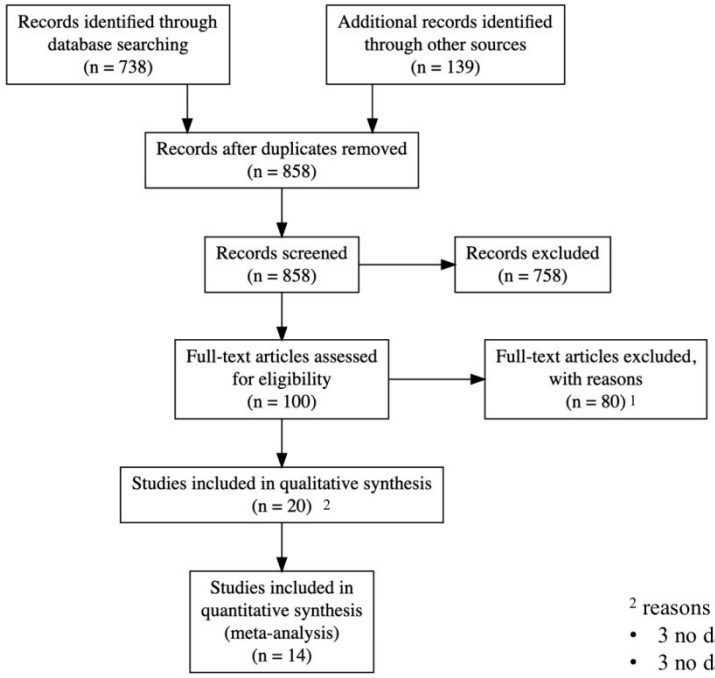
Table 1. Studies included in the quantitative analysis.

Study	Respiratory inclusion criteria	Control arm	NIV protocol	Ventilator	Interface	Humidification	Ventilation mode	Intubation criteria
Antonelli, 1998	• RR > 35 breath/min and • Clinical distress and • PaO_2/FiO_2 < 200 mm Hg	Invasive ventilation	Prolonged sessions	ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Antonelli, 2000	• RR > 35 breath/min and • Clinical distress and • PaO_2/FiO_2 < 200 mm Hg	Oxygen	Prolonged sessions	ICU	Oronasal	Heat and moisture exchange filter	PSV	Yes
Belenguer, 2017	• RR > 35 breath/min and • PaO_2 < 65 mm Hg or • PaO_2/FiO_2 < 250 mm Hg	Invasive ventilation	Prolonged sessions	Dedicated	Oronasal or total face	Unknown	PSV	Yes
Delclaux, 2000	• PaO_2/FiO_2 < 200 mm Hg • Bilateral lung infiltrates	Oxygen	Prolonged sessions	ICU	Oronasal	Heated-humidifier	CPAP	Yes
Ferrer, 2003	• PaO_2/FiO_2 < 120 mm Hg or • SpO_2/FiO_2 < 180 mm Hg	Oxygen	Prolonged sessions	Dedicated	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Frat, 2015	• RR > 25 breath/min and • PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg and • $PaCO_2$ ≤ 45 mm Hg	Oxygen and High-flow nasal cannula oxygen	Short sessions	Dedicated ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Hilbert, 2001	• RR > 30 breath/min and • PaO_2/FiO_2 < 200 mm Hg and • Lung infiltrates	Oxygen	Short sessions	ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Honrubia, 2005	• RR ≥ 35 breath/min and • PaO_2/FiO_2 ≤ 170 mm Hg	Invasive ventilation	Prolonged sessions	ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Lellouche, 2014	2 criteria among: • RR > 25 breath/min or • SaO2 < 90% or • pH < 7,35	Noninvasive ventilation	Short sessions	ICU	Oronasal	Heated-humidifier Heat and moisture exchanger filter	PSV	Yes
Lemiale, 2015	• RR > 30 breath/min or	Oxygen or High-	Short	ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes

	• Clinical distress or • $PaO_2/FiO_2 \leq 285$ mm Hg	flow nasal cannula oxygen	sessions					
Martin, 2000	• RR > 36 breath/min • $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg	Oxygen	Prolonged sessions	Dedicated	Nasal	Unknown	PSV	No
Wysocki, 1995	2 criteria among: • RR > 25 breath/min and • $PaO_2 < 60$ mm Hg under air or • $PaO_2 < 80$ mm Hg under oxygen and • $PaCO_2 \geq 50$ mm Hg and pH ≤ 7.38	Oxygen	Prolonged sessions	ICU	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Zhan, 2012	• Clinical distress and • PaO_2/FiO_2 [200-300] mm Hg and • Bilateral lung infiltrates	Oxygen	Prolonged sessions	Dedicated	Oronasal	Unknown	PSV	Yes
Zhang, 2014	• RR > 23 breath/min or • Clinical distress and • $PaO_2/FiO_2 < 300$-350 mm Hg	Noninvasive ventilation	Prolonged sessions	Dedicated ICU ICU	Oronasal	Unknown	BIPAP BIPAP PSV	Yes

BIPAP: Bi-level Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Pressure Support Ventilation; ICU: Intensive Care Unit; NIV: Noninvasive Ventilation; PSV: Pressure Support Ventilation; RR: Respiratory rate

Figure 1. Flow chart of studies included.



[1] reasons for exclusion:

- 22 acute-on-chronic respiratory failure
- 19 post-operative
- 17 post-extubation
- 14 cardiogenic pulmonary edema
- 4 invasive procedures
- 2 asthma
- 1 trauma
- 1 do-not-intubate patients

[2] reasons for exclusion:

- 3 no data on patients with de novo respiratory failure only
- 3 no data on NIV protocol

Figure 2. Forrest plot comparing the incidence of intubation rates in patients with *de novo* acute hypoxemic respiratory failure treated with prolonged or shorter NIV sessions of noninvasive ventilation.

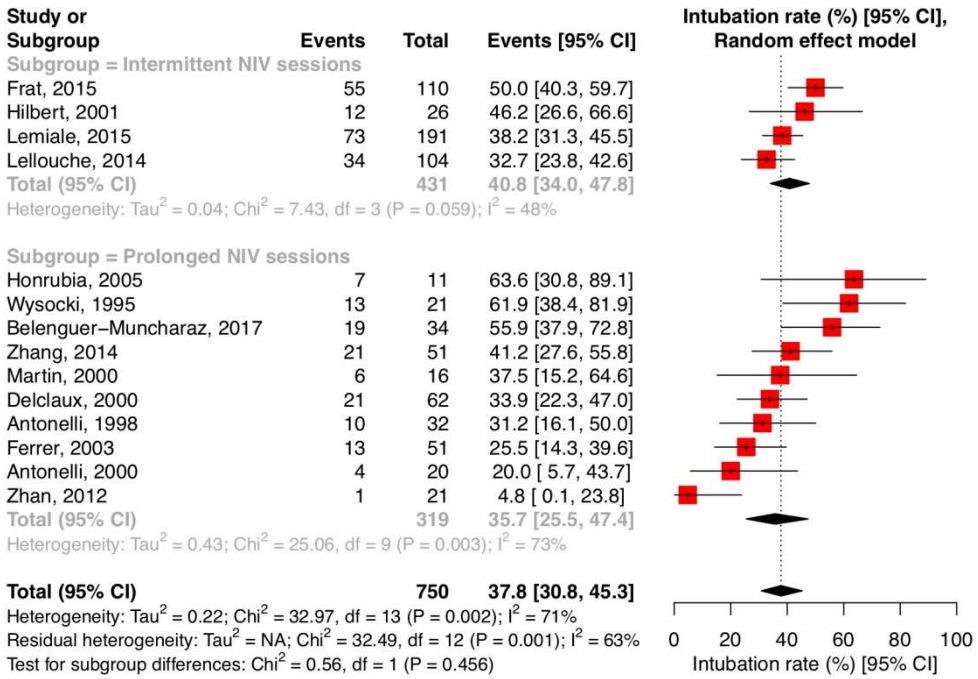


Figure 3. Forrest plot comparing the incidence of intubation rates in patients with *de novo* acute hypoxemic respiratory failure treated with noninvasive ventilation using a dedicated or an intensive care unit ventilator.

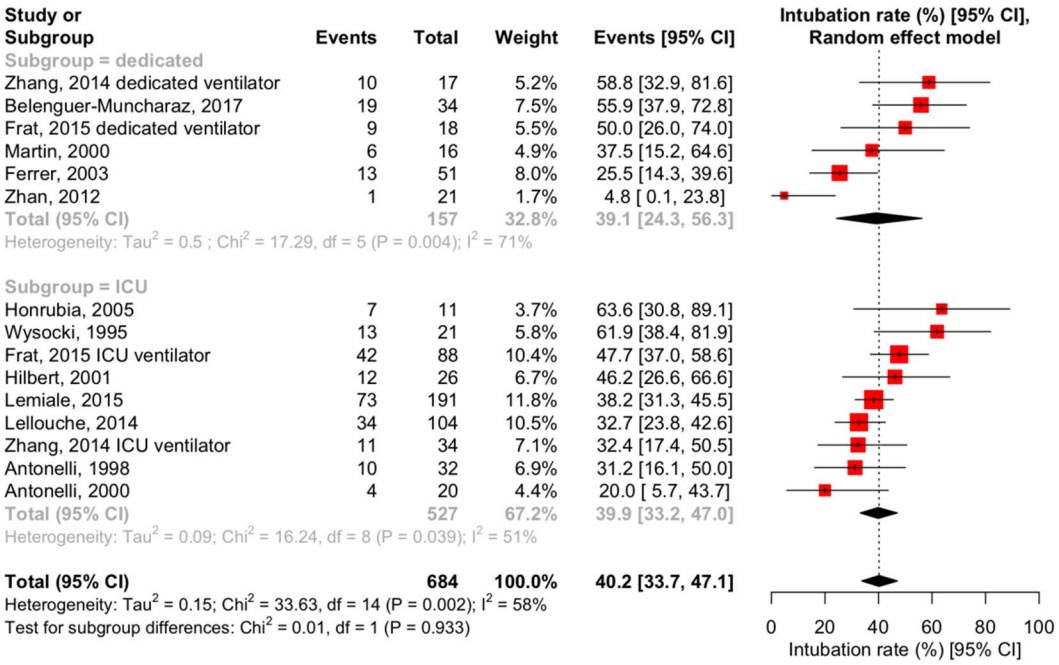
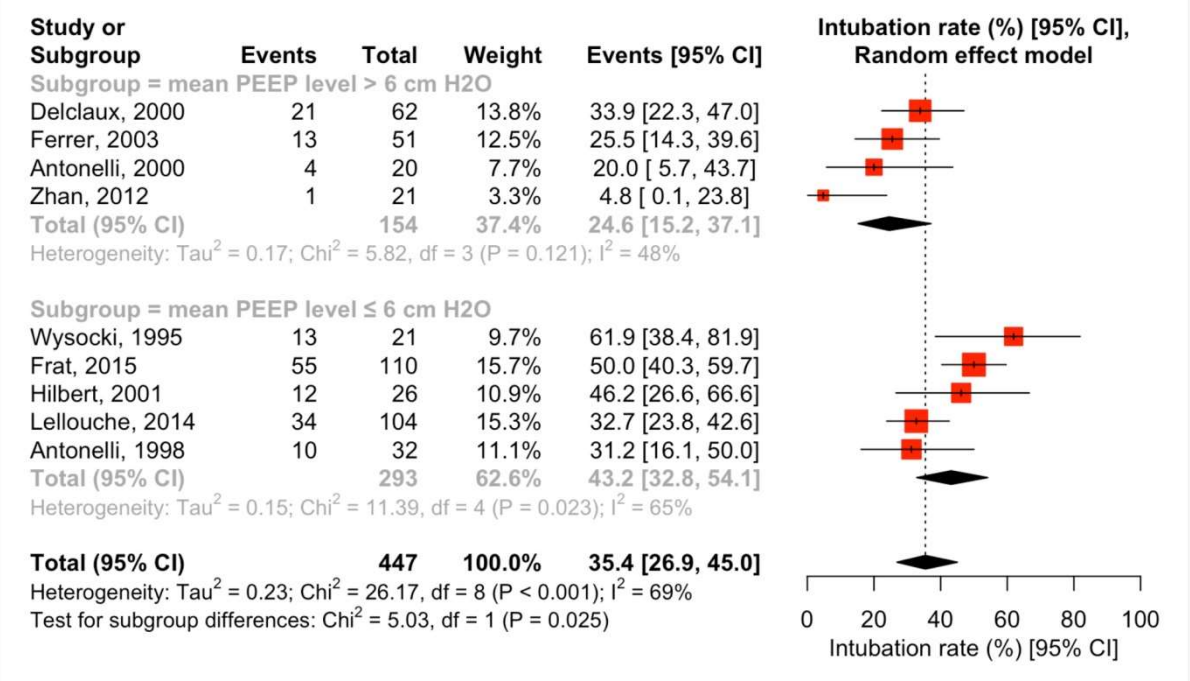


Figure 4. Forrest plot comparing the incidence of intubation rates in patients with *de novo* acute hypoxemic respiratory failure treated with noninvasive ventilation using high or low positive end-expiratory pressure levels.



Supplemental Table 1. Description of the noninvasive ventilation protocol in the trials included.

Study	Noninvasive ventilation duration until the first break	
Prolonged NIV sessions		
Antonelli, 1998	Continuously until oxygenation and clinical status improved with daily 15-minute breaks	
Antonelli, 2000	Continuously until oxygenation and clinical status improved with daily 15-minute breaks	
Belenguer, 2017	Continuously until oxygenation and/ or clinical improvement	
Delclaux, 2000	Continuously for at least the first 6 to 12 hours, then discontinuously	
Ferrer, 2003	Continuously until oxygenation improvement, then unscheduled disconnection from the ventilator for short periods	
Honrubia, 2005	Continuously for the first 6 hours	
Martin, 2000	Continuously as possible until improvement during its initial application, then brief periods without noninvasive ventilation	
Wysocki, 1995	Continuously until clinical and oxygenation improvement evaluated every day after 1 h of disconnection	
Zhan, 2012	Continuously. Disconnection from the ventilator for short periods was allowed to clear secretions, to drink water, or to eat food but was not scheduled	
Zhang, 2014	Continuously for 8 hours	
Intermittent	**Duration of noninvasive ventilation sessions and time interval**	**Method of oxygenation during noninvasive ventilation breaks**
Frat, 2015	8 hours per day	High-flow nasal cannula oxygen
Hilbert, 2001	At least 45 minutes very 3 hours	Standard oxygen
Lemiale, 2015	1 hour every 4 hours	High-flow nasal cannula oxygen or standard oxygen
Lellouche, 2014	3 hours within the first 6 hours and more than 6 hours per day	Standard oxygen

Supplemental Table 2. Intubation criteria of the studies included.

Study	Intubation criteria
Prolonged NIV sessions	
Antonelli, 1998	• PaO_2 < 65 mm Hg with an $FiO_2 \geq 0.6$ • Copious tracheal secretions • Coma or seizure disorder • Hemodynamic or electrocardiographic instability • Intolerance or discomfort
Antonelli, 2000	• PaO_2 < 65 mm Hg with an $FiO_2 \geq 0.6$ • Copious tracheal secretions • Coma or seizure disorder
Belenguer, 2017	• Absence of clinical improvement (breathing frequency > 40 /min, impaired consciousness) • Absence of oxygenation improvement (decrease in PaO_2 or PaO_2/FiO_2) • Increase in $PaCO_2$, or decrease in pH • Agitation • Urgent intubation to protect the airway • Hemodynamic instability • Intolerance of NIV
Delclaux, 2000	• Decreased alertness or major agitation requiring sedation • Clinical signs of exhaustion • Hemodynamic instability • Cardiac arrest • Refractory hypoxemia (SaO_2 < 85% with FiO_2 of 100%)
Ferrer, 2003	• Respiratory or cardiac arrest • Respiratory pauses or heart rate < 50 /min with loss of alertness or gasping for air • Major agitation inadequately controlled by sedation • Evidence for exhaustion (active contraction of the accessory muscles with thoracic-abdominal paradoxical movement) • Massive aspiration or inability to manage respiratory secretions appropriately • Hemodynamic instability without response to fluids and vasoactive agents
Honrubia, 2005	• Cardiorespiratory arrest or imminent vital risk • Hemodynamic impairment that required vasoactive drugs • Severe damage at the nose bridge • Impairment of any of the physiologic or oxygenation variables (decrease in the PaO_2/FiO_2 ratio, increase in $PaCO_2$ > 5 mm Hg, decrease in pH ≥ 0.05, or any increase on the Kelly scale of neurologic dysfunction or the scale of use of accessory respiratory muscles).
Martin, 2000	No predetermined intubation criteria reported
Wysocki, 1995	• Inability for the patient to clear tracheal secretions with frequent (more than twice) need for fiberoptic bronchoscopy • Severe encephalopathy • Increase in breathing frequency > 20% by comparison with baseline • Deterioration in gas exchange (fall in PaO_2 < 20% or rise in $PaCO_2$ > 20% compared with baseline) • Circulatory shock defined by a sustained systolic blood pressure less than 80mm Hg.

Zhan, 2012	• $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg and two of the following criteria:
	  ○ Breathing frequency ≥ 35 /min
	  ○ pH < 7.30
	  ○ Kelly scale of neurologic dysfunction of 3–5
	  ○ Modified scale of accessory respiratory muscle use dysfunction score ≥ 3

Zhang, 2014	• Intolerance to noninvasive ventilation • SaO_2 < 85% or PaO_2 < 50 mm Hg, or $SaO_2 \geq 85\%$ or $PaO_2 \geq 50$ mm Hg with a FiO2 > 60% during and after the 8 hours of treatment • Serious difficulty with expectoration • Aggravating symptoms (respiratory rate < 5 /min, too weak to trigger a breath, low tidal volume)
Short NIV sessions	
Frat, 2015	• Persisting or worsening respiratory failure, defined by ≥ two of the following criteria: ○ Breathing frequency > 40 /min

	○ Lack of improvement of signs of respiratory-muscle fatigue ○ Development of copious tracheal secretions ○ pH < 7.35 ○ SpO_2 < 90% for more than 5 min without technical dysfunction ○ Intolerance to NIV • Hemodynamic instability (systolic blood pressure < 90 mm Hg, mean blood pressure < 65 mm Hg or vasopressor) • Deterioration of neurologic status (Glasgow coma scale < 12 points)
Hilbert, 2001	• $PaO_2/FiO_2 \leq 85$ mm Hg • Seizure disorder or severe encephalopathy (Glasgow Coma Scale ≤ 8) • Copious tracheal secretions • Respiratory acidosis with pH < 7.30 • Agitation requiring sedation • Severe hemodynamic instability (systolic blood pressure < 70 mm Hg or evidence on electrocardiography of ischemia or clinically significant ventricular arrhythmias) • Intolerance to noninvasive ventilation
Lemiale, 2015	• Clinical status (including SpO_2, breathing frequency, signs of respiratory distress and bronchial secretion volume) • Intolerance to noninvasive ventilation
Lellouche, 2014	One major criterion or two minor criteria among the following: • Major criteria: ○ Cardiac arrest ○ Respiratory pause with loss of consciousness or gasps for air ○ Major psychomotor agitation making therapeutic impossible and requiring deep sedation ○ Heart rate < 45 /min with loss of consciousness ○ Major hemodynamic instability with systolic arterial pressure < 70 mm Hg • Minor criteria: ○ Breathing frequency > 35 cycles/min and higher than the value at admission ○ pH < 7.30 and below the value at admission ○ PaO_2 < 45 mm Hg despite oxygen (up to 5 L/min through nasal tube) ○ Decreasing level of consciousness

Supplemental Table 3. Characteristics of patients included in the systematic review.

Study	Number included (% of study sample)	Age	NIV length (H0 to H24)	FiO_2 (%)	PS (cm H_2O)	PEEP (cm H_2O)	BF (/min)	$PaCO_2$ (mm Hg)	PaO_2/FiO_2 (mm Hg)	Tidal volume (ml/kg of PBW)
Prolonged NIV sessions (n=10)										
Antonelli, 1998	32 (100%)	52 ± 19	NA	NA	NA	5 ± 1	39 ± 4	38 ± 9	116 ± 24	NA
Antonelli, 2000	20 (100%)	45 ± 19	NA	NA	NA	7 ± 2	38 ± 3	42 ± 10	129 ± 30	NA
Belenguer, 2017	34 (100%)	57 ± 23	NA	NA	NA	NA	37 ± 7	40 ± 17	100 ± 48	NA
Delclaux, 2000	62 (100%)	54 ± 14	11 ± 3	NA	0	8	37 ± 9	40 ± 8	157 ± 49	NA
Ferrer, 2003	51 (100%)	61 ± 17	NA	0.58 ± 0.15	9 ± 3	7 ± 2	37 ± 6	37 ± 7	102 ± 21	NA
Honrubia, 2005	11 (35%)	NA*	NA	NA	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA
Martin, 2000	16 (50%)	NA*	NA	NA	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	NA
Wysocki, 1995	21 (100%)	64 ± 18	NA	0.57 ± 0.22	15 ± 3	4 ± 2	35 ± 8	44 ± 13	213 ± 57	NA
Zhan, 2012	21 (100%)	44 ± 14	14 ± 6	NA	12 ± 4	8 ± 3	30 ± 7	31 ± 6	225 ± 17	NA
Zhang, 2014	51 (100%)	50 ± 10	NA	NA	NA	NA	39 ± 7	37 ± 8	128 ± 23	NA
Total	**319**	**53 ± 18**	**13 ± 5**	**0.58 ± 0.19**	**12 ± 3**	**6 ± 2**	**37 ± 6**	**39 ± 10**	**146 ± 34**	**NA**
Intermittent NIV (n=4)										
Frat, 2015	110 (100%)	61 ± 17	8 ± 6	0.65 ± 0.15	8 ± 3	5 ± 1	33 ± 7	34 ± 6	149 ± 72	9.2 ± 3.0
Hilbert, 2001	26 (100%)	48 ± 14	9 ± 3	NA	15 ± 2	6 ± 1	35 ± 3	37 ± 4	141 ± 24	NA
Lemiale, 2015	191 (100%)	61 ± 13	8 ± 5	NA	NA	NA	26 ± 7	NA	166 ± 114	9.2 ± 3.1
Lellouche, 2014	104 (42%)	63 ± 18	NA	0.61 ± 0.22	13 ± 3	6 ± 2	33 ± 7	40 ± 10	196 ± 110	NA
Total	**431**	**58 ± 16**	**8 ± 5**	**0.63 ± 0.19**	**12 ± 3**	**6 ± 1**	**32 ± 6**	**37 ± 7**	**163 ± 80**	**9.2 ± 3.1**

BF: breathing frequency; NA: not available; NIV: Noninvasive Ventilation; PBW: predicted body weight; PEEP: Positive End Expiratory Pressure; PS: Pressure Support; SAPS: Simplified Acute Physiology Score

* specific data from the subgroup of patients with *de novo* acute respiratory failure only were not detailed in the article

Supplemental Table 4. Main causes of acute respiratory failure in the studies included (p < 0.001)

Study	Patients with cause reported	Pneumonia, n (%)	Cardiogenic pulmonary edema, n (%)	Acute respiratory distress syndrome, n (%)	Other, n (%)
Prolonged NIV sessions					
Antonelli, 1998	32	5 (16%)	0 (0%)	7 (22%)	20 (63%)
Antonelli, 2000	20	2 (10%)	4 (20%)	8 (40%)	6 (30%)
Belenguer, 2017	34	25 (74%)	0 (0%)	5 (15%)	4 (12%)
Delclaux, 2000*	62	47 (76%)	15 (24%)	0 (0%)	13 (21%)
Ferrer, 2003	51	19 (37%)	15 (29%)	7 (9.8%)	10 (20%)
Honrubia, 2005	NA	NA	NA	NA	NA
Martin, 2000	NA	NA	NA	NA	NA
Wysocki, 1995	21	7 (33%)	8 (38%)	0 (0%)	6 (19%)
Zhan, 2012	21	10 (48%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (52%)
Zhang, 2014	NA	NA	NA	NA	NA
Total*	**241**	**115 (48%)**	**42 (17%)**	**27 (11%)**	**70 (29%)**
Intermittent NIV					
Frat, 2015	110	93 (85%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (15%)
Hilbert, 2001	26	17 (65%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (35%)
Lemiale, 2015	191	165 (86%)	7 (3.7%)	11 (5.8%)	8 (4.2%)
Lellouche, 2014	104	9 (8.7%)	16 (15%)	42 (40%)	37 (36%)
Total	**431**	**284 (66%)**	**23 (5.3%)**	**53 (12%)**	**71 (16%)**

*Some patients had more than 1 cause of acute respiratory failure.

Supplemental Table 5. Outcomes of patients included in the systematic review.

Study	N intubated /included	Time to intubation	NIV length (days)	ICU LOS (days)	MV length (days)	Hospital LOS (days)	ICU mortality	Hospital mortality	Mortality of intubated
Prolonged NIV sessions (n=10)									
Antonelli, 1998	10/32 (31%)	15 ± 7	NA	9 ± 7	3 ± 3	NA	9/32 (28%)	10/32 (31%)	9/10 (90%)
Antonelli, 2000	4/20 (20%)	43 ± 45	2 ± 4	7 ± 5	4 ± 5	NA	4/20 (20%)	7/20 (35%)	4/4 (100%)
Belenguer, 2017	19/34 (56%)	NA	NA	7 ± 7	4 ± 5	22 ± 20	13/34 (38%)	14/34 (41%)	11/19 (58%)
Delclaux, 2000	21/62 (34%)	NA	NA	15 ± 11	NA	35 ± 26	13/62 (21%)	19/62 (31%)	NA
Ferrer, 2003	13/51 (25%)	NA	4 ± 3	10 ± 13	NA	21 ± 17	9/51 (18%)	NA	NA
Honrubia, 2005	7/11 (64%)	NA*	NA	NA*	NA	NA	4/11 (36%)	NA	NA
Martin, 2000	6/16 (38%)	NA	NA*	NA	NA	NA	4/16 (25%)	NA	NA
Wysocki, 1995	13/21 (62%)	16 ± 24	2 ± 1	17 ± 19	NA	NA	7/21 (33%)	NA	NA
Zhan, 2012	1/21 (4.8%)	NA	11 ± 9	6 ± 5	NA	17 ± 9	1/21 (5%)	1/21 (5%)	1/1 (100%)
Zhang, 2014	21/51 (41%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total	**115/319 (36%)**	**25 ± 25**	**5 ± 4**	**10 ± 10**	**4 ± 4**	**24 ± 19**	**64/268 (24%)**	**51/169 (30%)**	**25/34 (74%)**
Intermittent NIV (n=4)									
Frat, 2015	55/110 (50%)	29 ± 34	NA	13 ± 13	NA	NA	27/110 (25%)	31/110 (28%)	27/55 (49%)
Hilbert, 2001	12/26 (46%)	63 ± 18	4 ± 2	7 ± 3	10 ± 4	NA	10/26 (38%)	13/26 (50%)	10/12 (83%)
Lemiale, 2015	73/191 (38%)	NA	NA	8 ± 10	20 ± 24	26 ± 23	40/191 (21%)	59/191 (31%)	38/73 (52%)
Lellouche, 2014	34/104 (33%)	NA	3 ± 2	8 ± 7	NA	22 ± 14	19/104 (18%)	30/104 (29%)	NA
Total	**174/431 (41%)**	**46 ± 27**	**4 ± 2**	**9 ± 9**	**15 ± 17**	**24 ± 19**	**96/431(22%)**	**133/431 (31%)**	**75/140 (54%)**

NA: not available; ICU: intensive care unit; LOS: length of stay; MV: Mechanical Ventilation
* specific data from the subgroup of patients with *de novo* acute respiratory failure only were not detailed in the article

Quick Look

Current knowledge

The use of noninvasive ventilation (NIV) is debated in *de novo* acute respiratory failure. According to experts' opinion, recent negative randomized trials in the field were limited due to insufficient doses of NIV. However, whether prolonged NIV sessions are associated with lower intubation rates than intermittent sessions is unknown.

What This Paper Contributes To Our Knowledge

Based on this systematic review of randomized trials on NIV for de novo acute respiratory failure, prolonged NIV sessions were not associated with lower intubation rates than shorter sessions. Similarly, the use of dedicated ventilators was not associated with lower intubation rates than ICU ventilators. However, studies in which PEEP level was > 6 cmH_2O, intubation rate was significantly lower than in studies with lower PEEP level.

Facteurs de risque d'échec de la VNI (Étude 3)

R. Coudroy, T. Pham, F. Boissier, R. Robert, JP. Frat, AW. Thille.

Is immunosuppression status a risk factor for noninvasive ventilation failure in patients with acute hypoxemic respiratory failure? A post hoc matched analysis.

Annals of Intensive Care. 2019;9:90

Introduction

L'utilisation de la VNI est débattue chez les patients admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. En revanche, elle est recommandée par les sociétés savantes comme traitement de première ligne chez les patients immunodéprimés. En effet, l'analyse groupée de toutes les études randomisées sur le sujet suggérait que la VNI était associée à une réduction des taux d'intubation et de mortalité en comparaison à l'oxygénothérapie standard. Récemment, une étude observationnelle internationale récente incluant des patients avec un SDRA traités par VNI rapportait des taux d'intubation plus élevés chez les patients immunodéprimés que chez les immunocompétents. Toutefois, le score de défaillance d'organes était plus élevé chez les patients immunodéprimés que chez les immunocompétents et en l'absence d'ajustement sur la sévérité de la pathologie, ces résultats pouvaient traduire uniquement une différence de sévérité entre les deux groupes de patients. Ainsi à sévérité égale, il n'est pas certain que les patients immunodéprimés soient plus à risque d'intubation que les immunocompétents. L'objectif de cette étude est de tester l'effet de l'immunodépression sur le taux d'échec de la VNI.

Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude post-hoc incluant les patients de l'étude randomisée FLORALI et ceux d'une cohorte de patients hypoxémiques traités par VNI à l'Hôpital Henri Mondor à Créteil. Tous les patients étaient admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique et étaient traités par VNI. Entre les séances de VNI d'1 à 2 h, ils recevaient de l'oxygénothérapie standard ou de l'OHD jusqu'à guérison ou intubation.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient similaires entre les 2 études. Les patients avec un $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg et une fréquence respiratoire ≥ 25 cycles/min et/ou des signes cliniques de

détresse respiratoire aiguë étaient inclus. Ceux avec une PaCO2 > 45 mm Hg, une exacerbation d'une insuffisance respiratoire chronique, ou un œdème aigu pulmonaire étaient exclus. De plus, les patients avec une décision de non-intubation étaient exclus. Ainsi, tous les patients décédés au cours de l'étude avaient été intubés après échec de la VNI.

Définition des groupes

Les patients étaient considérés dans le groupe immunodéprimé s'ils avaient les critères d'immunodépression de l'IDSA, sinon ils étaient considérés dans le groupe immunocompétent.

Définition des objectifs

Les objectifs principal et secondaire étaient de comparer les taux d'intubation et de mortalité ajustés selon un score de propension entre les patients immunodéprimés et les patients immunocompétents, respectivement.

Résultats

Parmi les 208 patients analysés, 71 (34%) étaient immunodéprimés. La principale cause d'immunodépression était un cancer (solide ou hémopathie) dans 51% des cas. La cause de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique était une pneumopathie dans 77% des cas dans le groupe immunodéprimé et dans 74% des cas dans le groupe immunocompétent.

Dans le groupe immunodéprimé, les patients avaient un score de sévérité à l'admission plus élevé, un niveau d'aide inspiratoire plus élevé sous VNI, plus fréquemment des infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'imagerie thoracique, et plus fréquemment les critères de SDRA selon la définition de Berlin sous VNI que les patients du groupe immunocompétent. Les taux d'intubation étaient de 61% dans le groupe immunodéprimé et de 43% dans le groupe immunocompétent (p = 0.02). Les taux de mortalité en Réanimation étaient de 38% dans le groupe immunodéprimé et de 15% dans le groupe immunocompétent (p = 0.0003). En analyse multivariée, l'immunodépression n'était pas associée à l'intubation alors qu'elle était associée à la mortalité en Réanimation.

Après appariement selon le score de propension, la probabilité cumulée d'intubation n'était plus différente entre les 2 groupes (p = 0.60) alors que la probabilité cumulée de survie était plus basse dans le groupe immunodéprimé que dans le groupe immunocompétent (p = 0.04).

Conclusion

Les résultats de cette analyse post-hoc portant sur des patients traités par VNI pour une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique suggèrent que l'immunodépression est un facteur de risque indépendamment de mortalité. En revanche, l'immunodépression n'est pas associée à un taux d'échec de VNI plus élevé après ajustement sur les facteurs de sévérité respiratoire.

Implication pour le projet de recherche

En identifiant les variables physiologiques indépendamment associées à l'intubation et à la mortalité chez les patients traités par VNI, cette étude a permis de fixer les objectifs du protocole de VNI à ne pas dépasser dans notre projet.

Coudroy et al. Ann. Intensive Care (2019) 9:90
https://doi.org/10.1186/s13613-019-0566-z

Annals of Intensive Care

RESEARCH Open Access

Is immunosuppression status a risk factor for noninvasive ventilation failure in patients with acute hypoxemic respiratory failure? A post hoc matched analysis

Rémi Coudroy[1,2], Tài Pham[3,4], Florence Boissier[1,2], René Robert[1,2], Jean-Pierre Frat[1,2] and Arnaud W. Thille[1,2*]

Abstract

Background: Recent European/American guidelines recommend noninvasive ventilation (NIV) as a first-line therapy to manage acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients. By contrast, NIV may have deleterious effects in nonimmunocompromised patients and experts have been unable to offer a recommendation. Immunocompromised patients have particularly high mortality rates when they require intubation. However, it is not clear whether immunosuppression status is a risk factor for NIV failure. We assessed the impact of immunosuppression status on NIV failure in a post hoc analysis pooling two studies including patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure treated with NIV. Patients with hypercapnia, acute exacerbation of chronic lung disease, cardiogenic pulmonary edema, or with do-not-intubate order were excluded.

Results: Among the 208 patients included in the analysis, 71 (34%) were immunocompromised. They had higher severity scores upon ICU admission, higher pressure-support levels, and minute ventilation under NIV, and were more likely to have bilateral lung infiltrates than nonimmunocompromised patients. Intubation and in-ICU mortality rates were higher in immunocompromised than in nonimmunocompromised patients: 61% vs. 43% ($p = 0.02$) and 38% vs. 15% ($p < 0.001$), respectively. After adjustment or using a propensity score-matched analysis, immunosuppression was not associated with intubation, whereas it remained independently associated with ICU mortality with an adjusted odds ratio of 2.64 (95% CI 1.24–5.67, $p = 0.01$).

Conclusions: Immunosuppression status may directly influence mortality but does not seem to be associated with an increased risk of intubation in patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure treated with NIV. Studies in this specific population are needed.

Keywords: Immunosuppression, Acute respiratory distress syndrome, Noninvasive ventilation

Introduction

Application of noninvasive ventilation (NIV) remains debated in patients admitted to intensive care unit (ICU) for de novo acute hypoxemic respiratory failure [1–13], and clinical practice guidelines remain unable to offer a recommendation given the uncertainty of evidence [14]. By contrast, the guidelines suggest NIV as first-line therapy for oxygenation in immunocompromised patients [14]. Indeed, by pooling all randomized controlled trials, NIV has been associated with lower intubation and mortality rates than standard oxygen therapy [15–18].

Mortality of immunocompromised patients requiring intubation and invasive mechanical ventilation is particularly high, ranging from 50 to 70% [19, 20]. Therefore, oxygenation strategies aiming at preventing intubation of these patients deserve consideration. Although recommendations for the management of

*Correspondence: aw.thille@gmail.com
[1] Service de Médecine Intensive et Réanimation, CHU de Poitiers, Poitiers, France
Full list of author information is available at the end of the article

Springer Open

© The Author(s) 2019. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

acute respiratory failure differ between immunocompromised and nonimmunocompromised patients, it is not clear whether or not immunocompromised patients are actually at increased risk of intubation. A recent study including a large sample of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) reported higher intubation rates in immunocompromised patients than in the others [21]. However, immunocompromised patients had more severe organ failure than nonimmunocompromised patients, and based on unadjusted analysis, this result may simply indicate greater disease severity.

The aim of our study was to assess whether immunosuppression is an actual risk factor for NIV failure by performing post hoc analysis of two studies including immunocompromised and nonimmunocompromised patients admitted to ICU for de novo acute hypoxemic respiratory failure and treated with NIV. The primary aim was to compare adjusted intubation rates according to immunosuppression status in the matched cohort. The secondary aim was to compare in-ICU mortality rates according to immunosuppression status in the matched cohort.

Methods

Patients

Patients from a multicenter randomized controlled trial and a retrospective monocenter analysis of prospectively collected data in a high NIV case volume center sharing the same inclusion criteria were included in the present analysis [11, 22]. All patients were admitted to ICU for de novo acute hypoxemic respiratory failure and were treated with NIV as first-line ventilatory support. Acute hypoxemic respiratory failure was defined by a respiratory rate of at least 25 breaths/min and/or clinical signs of respiratory distress with $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg. De novo respiratory failure implies that patients with acute exacerbation of chronic lung disease or cardiogenic pulmonary edema were excluded. Patients with hypercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg) were also excluded in both studies. For the current analysis, patients who were not treated with NIV (namely those randomized in the standard oxygen group or the high-flow nasal cannula group in the trial from Frat and colleagues [11]), those who were immediately intubated, and those who had a do-not-intubate order were excluded. As a consequence, all nonsurvivors were previously intubated after NIV failure. All included patients were treated in ICU by 1-h to 2-h intermittent sessions of NIV interspaced with either standard oxygen or high-flow nasal cannula oxygen therapy until improvement or intubation. This study was reviewed by our local Institutional Review Board and exempted from requiring approval.

Data collection

Demographic data such as age, gender, immunosuppression status [23], the main cause of acute respiratory failure, and severity according to simplified acute physiology score II (SAPS II) were collected [24]. Risk factors for acute respiratory failure were collected according to the ARDS risk factors classification from Ferguson and colleagues [25]. Bilateral lung infiltrates were assessed on a chest imaging. Vital signs, oxygen flow, and arterial blood gases under standard oxygen therapy were collected. Vital signs, ventilator settings including FiO_2, pressure-support, positive end-expiratory pressure (PEEP) level, expired tidal volume (Vte), and arterial blood gas analyses were collected 1 h after NIV initiation as previously reported [26]. The worst PaO_2/FiO_2 within the first 24 h after ICU admission under NIV and criteria for ARDS was assessed under NIV according to the Berlin definition [27].

Statistical analysis

Continuous data were expressed as median [25th–75th percentile] and were compared using the Mann–Whitney or Student t test as appropriate. Categorical variables were expressed as percentage and compared using the Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Kaplan–Meier curves were plotted to compare time from NIV initiation to intubation or mortality in the ICU by means of the log-rank test. Variables associated with NIV failure or mortality with p value < 0.15 using univariate analysis were entered in a stepwise backward logistic regression model to identify noncollinear early variables independently associated with outcomes. Despite its association with poor outcome [24], SAPS II was not entered in the multivariate model given the risk of collinearity with immunosuppression status. Indeed, neutropenia, hematologic cancer, and metastatic cancer increase SAPS II [24]. Moreover, SAPS II cannot be used to predict intubation as it is calculated 24 h after ICU admission, whereas the majority of intubated patients for acute respiratory failure need intubation within the first 24 h. A propensity score was computed according to baseline imbalances between groups, known risk factors for intubation [27], and results from multivariate analyses. Patients were matched according to the nearest score with a 1:1 ratio using a caliper of 0.25 SD and compared using the Wilcoxon signed-rank test, the paired Student t test, or the MacNemar test, as appropriate. As in the overall population, Kaplan–Meier survival curves were plotted and compared using the log-rank test, and multivariate analyses were performed to identify variables associated with outcomes in the matched cohort. Two-tailed p values < 0.05 were considered significant. Statistical analysis was conducted using R software (available online at http://www.R-project.org).

Results

From the two studies, 423 patients were admitted to ICU for de novo acute hypoxemic respiratory failure. Among the 223 treated with NIV, 208 were retained in the analysis including 71 immunocompromised patients (34%) (Fig. 1). The reasons for immunosuppression were hematologic cancer in 28 cases (39%), immunosuppressive drugs for connective tissue diseases in 13 (18%), solid organ transplantation in 11 (15%), acquired immunodeficiency syndrome in 10 (14%), and solid cancer in 9 (12%). Eleven patients (15%) had undergone allogenic stem cell transplantation, and 9 (13%) had neutropenia. The etiology of acute respiratory failure was pneumonia in 55 cases (77%), specific pulmonary infiltration in 4 (5.6%), extrapulmonary infection in 3 (4.2%), toxic in 3 (4.2%), and intra-alveolar hemorrhage in 3 (4.2%), whereas the 3 remaining patients (4.2%) had no etiological diagnosis for respiratory failure. In the nonimmunocompromised group, 114 patients (83%) had no comorbidities, 7 (5.2%) had coronary insufficiency, 5 (3.6%) had central neurological disorder, 4 (2.9%) had chronic heart failure, 3 (2.2%) had sickle cell disease, and 2 (1.5%) had chronic kidney failure and cirrhosis. Their cause of respiratory failure was pneumonia in 102 cases (74%), extrapulmonary infection in 13 (9.5%), toxic in 4 (2.9%), and miscellaneous in 18 cases (13%).

Comparison of immunocompromised versus nonimmunocompromised patients in the overall population

Immunocompromised patients had higher SAPS II, and higher pressure-support levels and minute ventilation 1 h after NIV initiation than nonimmunocompromised patients (Table 1). They were more likely than nonimmunocompromised patients to have bilateral lung infiltrates and to meet the criteria for ARDS under NIV (Table 1). Their crude intubation and mortality rates were higher than in nonimmunocompromised patients using univariate analysis or log-rank test (Table 1, Additional file 1: Figure S1, Additional file 2: Figure S2).

Factors associated with NIV failure and in-ICU mortality in the overall population

Using univariate analysis, factors associated with NIV failure and in-ICU mortality were similar and included SAPS II, immunosuppression, bilateral lung infiltrates, ARDS, and the following variables 1 h after NIV initiation: high FiO_2, large tidal volumes, high minute ventilation, and low PaO_2/FiO_2 (Additional file 3: Table S1, Additional file 4: Table S2). After adjustment, expired tidal volume and PaO_2/FiO_2 1 h after NIV initiation were associated with NIV failure, whereas immunosuppression status was not anymore (Table 2). Conversely, factors independently associated with mortality included expired tidal volume 1 h after NIV initiation and immunosuppression status (Table 2).

Propensity score-matched cohort analysis

The propensity score was computed based on age, gender, bilateral lung infiltrates, and the following variables 1 h after NIV initiation: pressure-support level, tidal volume, minute ventilation, FiO_2, and $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg. In the matched cohort, PaO_2/FiO_2 under oxygen was higher in immunocompromised than in nonimmunocompromised patients and there was no other difference between groups (Additional file 5: Table S3). Variables

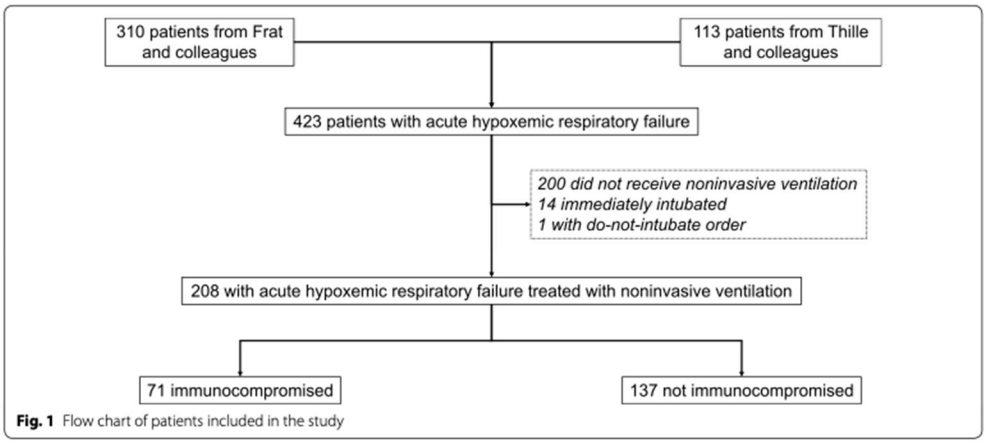


Fig. 1 Flow chart of patients included in the study

Table 1 Characteristics and outcomes of the overall cohort of patients treated with noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure

	Not immunocompromised ($n=137$)	Immunocompromised ($n=71$)	*p* value
Demographic characteristics			
Age, years	64 (51–76)	56 (47–67)	0.08
Gender, male, *n* (%)	88 (64%)	50 (70%)	0.46
Simplified acute physiology score II	34 (27–42)	40 (33–49)	0.001
Risk factor for acute respiratory failure, n (%)			0.46
Pulmonary	103 (75%)	59 (83%)	
No risk factor	19 (14%)	9 (13%)	
Extrapulmonary	15 (11%)	3 (4.2%)	
Bilateral lung infiltrates, n (%)	103 (75%)	67 (94%)	0.001
Under oxygen			
Glasgow score	15 (15–15)	15 (15–15)	0.19
Systolic blood pressure, mmHg	128 (110–144)	130 (116–141)	0.97
Heart rate, per min	105 (92–120)	110 (99–124)	0.15
Respiratory rate, per min	31 (27–36)	32 (28–37)	0.33
Oxygen flow, L/min	15 (10–15)	12 (6–15)	0.29
PaO_2/FiO_2, mmHg	122 (89–176)	135 (96–194)	0.54
$PaCO_2$, mmHg	36 (31–39)	34 (31–37)	0.28
pH	7.44 (7.41–7.47)	7.46 (7.42–7.48)	0.43
Under noninvasive ventilation after 1 h			
Pressure support, cm H_2O	8 (6–9)	8 (7–10)	0.02
Positive end-expiratory pressure, cm H_2O	5 (5–5)	5 (5–5)	0.56
FiO_2, %	70 (50–100)	80 (53–100)	0.056
SpO_2, %	97 (95–99)	98 (96–100)	0.052
Respiratory rate, per min	30 (24–35)	30 (24–39)	0.19
Expired tidal volume, mL	577 (471–662)	622 (526–764)	0.07
Minute ventilation, L/min	16.3 (13.2–20.2)	19.2 (15.3–24.0)	0.02
PaO_2/FiO_2, mmHg	164 (114–230)	181 (121–261)	0.24
< 150 mmHg, *n* (%)	52/121 (43%)	27/70 (39%)	0.66
$PaCO_2$, mmHg	36 (32–40)	35 (30–40)	0.33
pH	7.43 (7.39–7.47)	7.45 (7.40–7.49)	0.56
Under noninvasive ventilation within the first 24 h after ICU admission			
Worst PaO_2/FiO_2, mmHg	130 (98–182)	130 (91–181)	0.91
< 150 mmHg, *n* (%)	71/123 (58%)	46/70 (66%)	0.35
Acute respiratory distress syndrome, *n* (%)	99 (72%)	63 (89%)	0.01
Outcomes			
Intubation, *n* (%)	59 (43%)	43 (61%)	0.02
Time to intubation, h	5 (2–21)	6 (2–48)	0.22
ICU mortality, *n* (%)	20 (15%)	27 (38%)	0.0003
ICU mortality of intubated patients	20/59 (37%)	27/43 (63%)	0.007
ICU length of stay, day	9 (6–16)	9 (6–17)	0.96

associated with intubation and mortality in the matched cohort are displayed in Additional file 6: Table S4 and Additional file 7: Table S5. Using log-rank test in the matched cohort, cumulative intubation rate was not different between immunocompromised and immunocompetent patients using log-rank test ($p=0.6$, Fig. 2). Conversely, cumulative probability for survival remained higher in immunocompromised than in immunocompromised patients ($p=0.04$, Fig. 3). After adjustment, heart rate under oxygen and PaO_2/FiO_2 1 h after NIV initiation (Table 2) were independently associated with intubation. Immunosuppression was not independently associated with NIV failure even after being forced into the model,

Table 2 Multivariate analysis of variables associated with intubation and mortality in the overall population and in the propensity score-matched cohort

Variables	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	*p* value
In the overall population		
Factors associated with intubation[a]		
Expired tidal volume after 1 h under noninvasive ventilation, per 100 mL increase	1.27 (1.03–1.58)	0.03
PaO_2/FiO_2 after 1 h under noninvasive ventilation, per mmHg drop	1.006 (1.002–1.010)	0.003
Factors associated with ICU mortality[b]		
Immunodepression	2.64 (1.24–5.67)	0.01
Expired tidal volume after 1 h of noninvasive ventilation, per 100 mL increase	1.37 (1.09–1.74)	0.008
In the propensity score-matched cohort		
Factors associated with intubation[c]		
Heart rate, per beat per min drop	1.02 (1.001–1.01)	0.048
PaO_2/FiO_2 after 1 h of noninvasive ventilation, per mmHg drop	1.007 (1.002–1.011)	0.007
Factors associated with ICU mortality[d]		
Immunosuppression	2.56 (1.54–6.57)	0.04
Heart rate, per beat per min drop	1.03 (1.01–1.05)	0.01

[a] Variables included in the backward stepwise logistic regression model were age, immunosuppression, Glasgow score of oxygen, bilateral lung infiltrates, expired tidal volume after 1 h under noninvasive ventilation, PaO_2/FiO_2 after 1 h under noninvasive ventilation

[b] Variables included in the backward stepwise logistic regression model were age, immunosuppression, bilateral lung infiltrates, expired tidal volume after 1 h of noninvasive ventilation, PaO_2/FiO_2 after 1 h of noninvasive ventilation

[c] Variables included in the backward stepwise logistic regression model were age, systolic blood pressure under oxygen, heart rate under oxygen, and PaO_2/FiO_2 after 1 h under noninvasive ventilation. Immunosuppression was forced into the model

[d] Variables included in the backward stepwise logistic regression model were age, immunosuppression, heart rate under oxygen, tidal volume under noninvasive ventilation, PaO_2/FiO_2 after 1 h of noninvasive ventilation

whereas it remained independently associated with mortality (Table 2).

Discussion

The direct influence of immunosuppression status on outcomes of patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with NIV remains poorly known. Our main results are that immunosuppression status was strongly associated with mortality but not with intubation after adjustment, nor after matching on markers of respiratory disease severity. Indeed, PaO_2/FiO_2 and large tidal volumes 1 h after NIV initiation were stronger predictors of NIV failure than immunosuppression status per se. By contrast, once intubated after NIV failure, mortality was markedly higher in immunocompromised patients than in the others.

In our cohort, immunocompromised patients treated with NIV required intubation in 61% of cases, knowing that the vast majority (89%) met the criteria for ARDS [26]. Our findings are in keeping with these from Azoulay and colleagues, who reported NIV failure rates of 71% in a pooled analysis including 387 immunocompromised patients with ARDS [28], and with the 63% failure rate reported in a sub-analysis of a large international cohort study on ARDS [21]. Similarly, mortality rates in these two cohorts were 44 and 43% [21, 29], i.e., very close to the 38% we report, thereby reinforcing the external validity of our results.

Immunosuppression status was associated with a 2.6-fold risk for mortality after adjustment. It has been extensively reported to be an independent risk factor for mortality in patients treated with NIV for ARDS or influenza [30–32]. By contrast, whether immunosuppression is a risk for NIV failure has been poorly studied. Despite higher intubation rates in immunocompromised than in nonimmunocompromised patients, immunosuppression status did not remain associated with intubation after adjustment on variables of respiratory disease severity such as hypoxemia and large tidal volumes generated under NIV. These results are in line with previous studies reporting that immunosuppression was associated with NIV failure by univariate analysis, but not after adjustment [33, 34]. However, in the first study, adjustment was performed on SAPS II, which shares collinearity with immunosuppression [33]. Moreover, in the second study, most of the patients had cardiogenic pulmonary edema or acute-on-chronic respiratory failure [34], in whom strong benefits of NIV have been reported [35, 36]. Due to the above-mentioned limitations, the impact of immunosuppression status on NIV failure rate could have been mitigated. However, the absence of association between immunosuppression status and NIV failure after

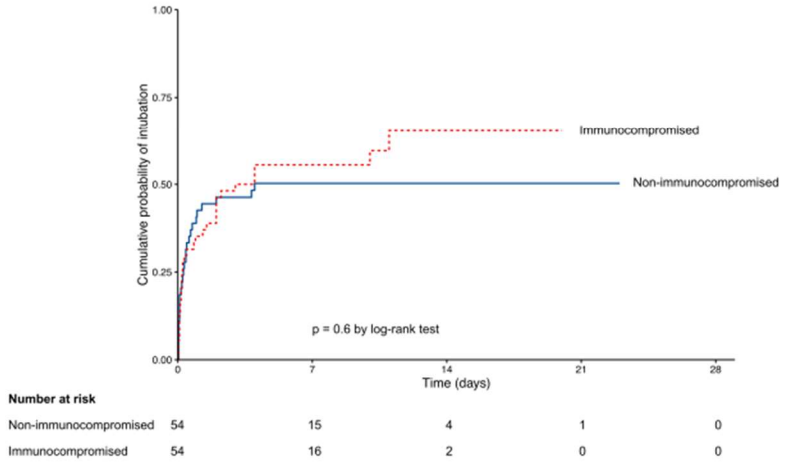


Fig. 2 Kaplan-Meier curves of the cumulative probability of intubation in the propensity score matched cohort. Curves were compared using the log-rank test

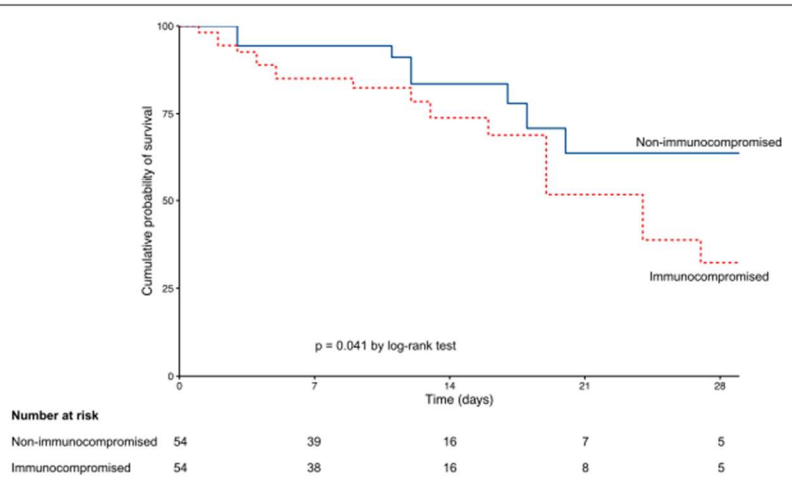


Fig. 3 Kaplan-Meier curves of the cumulative probability of survival in the propensity score matched cohort. Curves were compared using the log-rank test

adjustment in both our overall cohort and in our propensity score-matched cohort suggests that immunosuppression status is not per se a risk factor for NIV failure, and that immunocompromised patients might have been more severe than nonimmunocompromised at inclusion despite similar vital signs, oxygen requirements, and

arterial blood gas at baseline. Whether similar results would have been observed with less severe patients (such as patients with less oxygen requirement or less hypoxemia) is unclear. Indeed, although oxygen requirement at ICU admission is independently associated with mortality in immunocompromised patients, its effect on intubation has not been tested yet [37].

After adjustment, mortality rate was higher in immunocompromised than in nonimmunocompromised patients despite similar NIV failure rates. As patients with a do-not-intubate order were excluded from the analysis, this striking difference pertains exclusively to different mortality rates of intubated patients. This difference could be related to differences in respiratory mechanics under invasive ventilation between the two groups, such as driving pressure, an important determinant of ARDS prognosis [38]. Unfortunately, driving pressure of the respiratory system was not collected in the two studies. Likewise, the cause of death was not collected and it is possible that the proportion of patients with limitation of life-sustaining measures was different between the two groups [21]. Last, we cannot rule out some differences in the management of invasive ventilation between the two groups given it was not protocolized in the two studies. However, we believe that patients studied were managed according to the best practice given that all participating centers are experienced in the field of invasive ventilation, and have been involved in several trials on invasive ventilation. Our findings highlight the urge for standardization of invasive ventilation settings, collection of respiratory mechanics, and the cause of death, even in studies comparing two first-line, early, noninvasive ventilation strategies to better understand the influence of one strategy over the other (NCT02978300).

PaO_2/FiO_2 1 h after NIV initiation was independently associated with NIV failure. Hypoxemia is a well-known risk factor for NIV failure. In line with our findings, two prospective cohort studies have reported that PaO_2/FiO_2 lower than 146 mmHg and 175 mmHg after 1 h of NIV was independently associated with NIV failure [39, 40]. Likewise, the HACOR score proposed by Duan and colleagues to predict NIV failure allocated a stepwise increasing score for PaO_2/FiO_2 drop 1 h after NIV initiation [41]. A similar association between hypoxemia and NIV failure had previously been reported [30, 31]. However, the timing of hypoxemia assessment was unclear, and we believe that early evaluation (1 h after NIV initiation, for instance) is important to avoid the harmful effects of late intubation [42]. All in all, PaO_2/FiO_2 1 h after NIV initiation seems an interesting early predictor of NIV failure and mortality. As a consequence, patients remaining hypoxemic after 1 h of NIV should be monitored closely to avoid the deleterious effects of spontaneous breathing [43].

Large tidal volumes 1 h after NIV initiation were also independently associated with NIV failure. Although tidal volumes were not normalized to the patient's predicted body weight due to missing data, our results are in line with a recent study reporting that large expired tidal volumes were independent predictors of NIV failure in de novo acute hypoxemic respiratory failure [33]. Interestingly, large tidal volumes 1 h after NIV initiation were also associated with mortality. This finding may illustrate the concept of patient self-inflicted lung injury [43]. Spontaneously breathing patients with acute respiratory failure have a high respiratory drive, which generates large transpulmonary driving pressures and subsequent large tidal volumes, which stretch the lungs and may worsen lung injury [44]. Our results suggest that large tidal volumes and low PaO_2/FiO_2 are more important risk factors for NIV failure than immunosuppression status by itself, and that particular attention should be paid to large tidal volumes and blood gas analysis as early as 1 h after NIV initiation in patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure.

Some limitations have to be acknowledged. First, this is an unplanned post hoc analysis of two studies with inherent possible bias. Although in the study from Thille and colleagues, clinical data were collected retrospectively based on computerized medical charts, NIV settings were collected prospectively, thereby reducing potential selection and information bias. Moreover, NIV failure and mortality rates are in line with previous studies suggesting that our results might be generalizable. Second, the sample size is relatively small and our results deserve confirmation in larger multicenter prospective cohorts. Third, it is worth noting that patients from the Frat study received high-flow oxygen therapy, whereas those from the Thille study received standard oxygen therapy during NIV breaks [11, 22]. This difference was not considered in our analysis because we did not collect data between NIV sessions (data were exclusively collected under standard oxygen therapy before ICU admission or under NIV after ICU admission). Moreover, in a previous study on immunocompromised patients, intubation and mortality rates of patients treated with high-flow or standard oxygen therapy during NIV breaks were not different [45]. Fourth, the choice of variables included in multivariate analysis could be argued. We chose early easy-to-assess variables, rather than variables to be calculated 24 h after ICU admission such as SAPS II [24]. Indeed, given the harm of delayed NIV failure [42], it seems important to identify as early as possible the factors associated with poor outcomes. Fifth, although our results suggest that immunosuppression status is independently associated

with mortality in patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure treated with NIV, whether a different protocol to carry out NIV aiming at more protective ventilation (high PEEP, low pressure support) would lead to different results is unknown. Indeed, a recent randomized trial including patients with ARDS, half of whom were immunocompromised, reported better outcomes when NIV was applied with a helmet and high PEEP levels than with a face mask and lower PEEP levels [46].

Conclusion

This post hoc analysis of two studies including 34% of immunocompromised patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure treated with NIV suggests that immunosuppression was independently associated with mortality but not with intubation after adjustment. Large tidal volumes and hypoxemia 1 h after NIV initiation seemed to be stronger predictors of NIV failure than immunosuppression status. These results deserve to be confirmed in a larger sample size prospective multicenter study.

Additional files

Additional file 1: Figure S1. Kaplan–Meier curves of the cumulative probability of intubation in the overall population.

Additional file 2: Figure S2. Kaplan–Meier curves of the cumulative probability of survival in the overall population.

Additional file 3: Table S1. Univariate analysis of variables associated with intubation in the overall population of patients treated with noninvasive ventilation for *de novo* acute hypoxemic respiratory failure.

Additional file 4: Table S2. Univariate analysis of variables associated with mortality in the overall population of patients treated with noninvasive ventilation for *de novo* acute hypoxemic respiratory failure.

Additional file 5: Table S3. Characteristics and outcomes of the 108 patients treated with noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in the propensity score matched cohort.

Additional file 6: Table S4. Univariate analysis of variables associated with intubation in the propensity score matched cohort.

Additional file 7: Table S5. Univariate analysis of variables associated with mortality in the propensity score matched cohort.

Abbreviations

ARDS: acute respiratory distress syndrome; FiO_2: fraction of inspired oxygen; ICU: intensive care unit; NIV: noninvasive ventilation; $PaCO_2$: partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; PaO_2: partial pressure of oxygen in arterial blood; PEEP: positive end-expiratory pressure; SAPS II: simplified acute physiology score II; SD: standard deviation; Vte: expired tidal volume.

Acknowledgements

We gratefully thank Jeffrey Arsham for editing the original manuscript.

Authors' contributions

RC, AWT, and J-PF designed the study, interpreted results, and drafted the manuscript. RC and TP performed the statistical analysis. All authors revised the manuscript critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

None.

Availability of data and materials

All data analyzed during this study are included in this published article (and its additional information files).

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

RC reports travel expenses to attend scientific meetings by MSD and Fisher & Paykel. J-PF reports consulting fees from Fisher & Paykel. AWT reports travel expenses to attend scientific meetings and payments for lectures by Fisher & Paykel, Covidien, General Electrics, and Maquet-Getinge. TP, FB, and RR report no competing interests.

Author details

[1] Service de Médecine Intensive et Réanimation, CHU de Poitiers, Poitiers, France. [2] INSERM CIC 1402, ALIVE, Université de Poitiers, Poitiers, France. [3] Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto, Toronto, Canada. [4] Keenan Research Center and Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Canada.

Received: 29 May 2019 Accepted: 3 August 2019
Published online: 14 August 2019

References

1. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1585–91.
2. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. Chest. 2005;128:3916–24.
3. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:1799–806.
4. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:807–13.
5. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. Chest. 1998;113:1339–46.
6. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest. 1995;107:761–8.
7. Roessler MS, Schmid DS, Michels P, Schmid O, Jung K, Stöber J, et al. Early out-of-hospital non-invasive ventilation is superior to standard medical treatment in patients with acute respiratory failure: a pilot study. Emerg Med J. 2012;29:409–14.
8. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 1998;339:429–35.
9. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. Chest. 2010;138:114–20.
10. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. Intensive Care Med. 2014;40:942–9.

11. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015;372:2185–96.
12. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1438–44.
13. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. Crit Care Med. 2012;40:455–60.
14. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50:1602426.
15. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314:1711–9.
16. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;344:481–7.
17. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000;283:235–41.
18. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. Intensive Care Med. 2010;36:1666–74.
19. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. J Clin Oncol. 2013;31:2810–8.
20. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. Crit Care Med. 2011;39:2232–9.
21. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, Bellani G, Laffey JG, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. Crit Care. 2018;22:157. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2079-9.
22. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. Crit Care. 2013;17:R269.
23. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58:e44–100.
24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270:2957–63.
25. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012;38:1573–82.
26. Coudroy R, Frat J-P, Boissier F, Contou D, Robert R, Thille AW. Early identification of acute respiratory distress syndrome in the absence of positive pressure ventilation: implications for revision of the Berlin criteria for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2018;46:540–6.
27. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. JAMA. 2012;307:2526–33.
28. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014;40:1106–14.
29. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: trends in use and outcome. J Crit Care. 2017;38:295–9.
30. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. Intensive Care Med. 2016;42:82–92.
31. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:67–77.
32. Rodríguez A, Ferri C, Martin-Loeches I, Díaz E, Masclans JR, Gordo F, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. Respir Care. 2017;62:1307–15.
33. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. Crit Care Med. 2016;44:282–90.
34. Dangers L, Montlahuc C, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Perbet S, et al. Dyspnoea in patients receiving noninvasive ventilation for acute respiratory failure: prevalence, risk factors and prognostic impact: a prospective observational study. Eur Respir J. 2018;52:1702637.
35. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152:590–600.
36. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD004104.
37. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. Leuk Lymphoma. 2013;54:1724–9.
38. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015;372:747–55.
39. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive Care Med. 2001;27:1718–28.
40. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007;35:18–25.
41. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. Intensive Care Med. 2017;43:192–9.
42. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2012;38:458–66.
43. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:438–42.
44. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med. 2013;369:2126–36.
45. Coudroy R, Jamet A, Petua P, Robert R, Frat J-P, Thille AW. High-flow oxygen therapy through a nasal cannula versus noninvasive ventilation versus in immunocompromised patients with acute respiratory failure. Ann Intensive Care. 2016;6:45.
46. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:2435–41.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Mécanismes responsables des effets physiologiques de l'OHD (Étude 4)

F. Bezerra*, R. Coudroy*, N. Philips, F. Vieira, G. Calvalot, N. Pavez, L. Chen, T. Piraino, T. Pham, I. Telias, L. Brochard. (*equal contribution)

High flow nasal cannula oxygen therapy: mechanisms driving the physiological effects.

Canadian Critical Care Forum 2019, Toronto, Canada.

Introduction

L'OHD est un traitement prometteur de l'insuffisance respiratoire aiguë. Il permet de délivrer de hauts débits de gaz qui lavent l'espace mort anatomique, génèrent une pression positive dans le nasopharynx et les alvéoles, et diminuent la fréquence respiratoire en comparaison avec l'oxygénothérapie standard. Cependant, les mécanismes responsables de la diminution de la fréquence respiratoire observée sous OHD sont mal expliqués. Les objectifs de cette étude sont de comprendre les mécanismes responsables des effets physiologiques décrits de l'OHD sur banc et chez des volontaires sains, et de comparer les effets physiologiques de l'OHD à ceux de la CPAP 4 cm H_2O chez des volontaires sains.

Méthodes

Étude sur banc

Dans la première partie de l'étude, un modèle utilisant une tête de mannequin (Laerdal Medical, Stavanger, Norvège) connectée à un simulateur de respiration spontanée réglé pour générer des efforts respiratoires spontanés constants avec une compliance pulmonaire et une résistance des voies aériennes données (ASL 5000, IngMar Medical, Pittsburg, USA) a été conçu. La bouche du mannequin était close de manière hermétique. La pression nasopharyngée était mesurée derrière la luette à l'aide d'un cathéter de 10 French. Les différentes variables (pression nasopharyngée, pression trachéale, volume et pression musculaire) étaient mesurées lors d'efforts respiratoires spontanés avec différents débits d'OHD (de 0 à 60 L/min).

Étude sur volontaires sains

Une étude physiologique randomisée en cross-over a ensuite été menée chez 10 volontaires sains respirant bouche fermée sous OHD à 20, 40 et 60 L/min et CPAP. La CPAP était réglée à 4 cm H_2O

car cette pression correspondait à la pression nasopharyngée observée sur banc sous OHD 60 L/min. La pression nasopharyngée était mesurée de manière similaire au mannequin et la pression œsophagienne était mesurée au moyen d'un cathéter œsophagien. Les volumes courants étaient estimés selon les variations d'impédance au cours du cycle respiratoire mesurées par tomographie par impédance électrique (Pulmovista, Dräger, Lübeck, Allemagne) et calibrées au moyen d'un pneumotachographe. Le calcul de la dérivée première du volume permettait l'estimation des débits inspiratoires et expiratoires. Le travail respiratoire était estimé chez 3 volontaires par la mesure de la fraction d'épaississement du diaphragme. L'OHD et la CPAP étaient délivrées en air ambiant au moyen d'un ventilateur à turbine (Bellavista 1000, Imtmedical, Buchs, Suisse). Pour l'étude sur les volontaires sains, les gaz étaient humidifiés et réchauffés à 31°C au moyen d'un humidificateur chauffant (MR850, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nouvelle-Zélande).

Résultats

Étude sur banc

Les pressions nasopharyngées moyenne et en fin d'expiration augmentaient progressivement avec l'augmentation du débit d'OHD jusqu'à 3.9 cm H_2O à 60 L/min (Figure 4). L'augmentation du débit d'OHD était associée à une diminution du volume courant. La pression musculaire, la compliance pulmonaire et la résistance des voies aériennes étant fixes (-10 cm H_2O, 60 ml/cm H_2O et 10 cm H_2O.s/L, respectivement), la diminution du volume courant suggérait une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures avec l'augmentation du débit d'OHD.

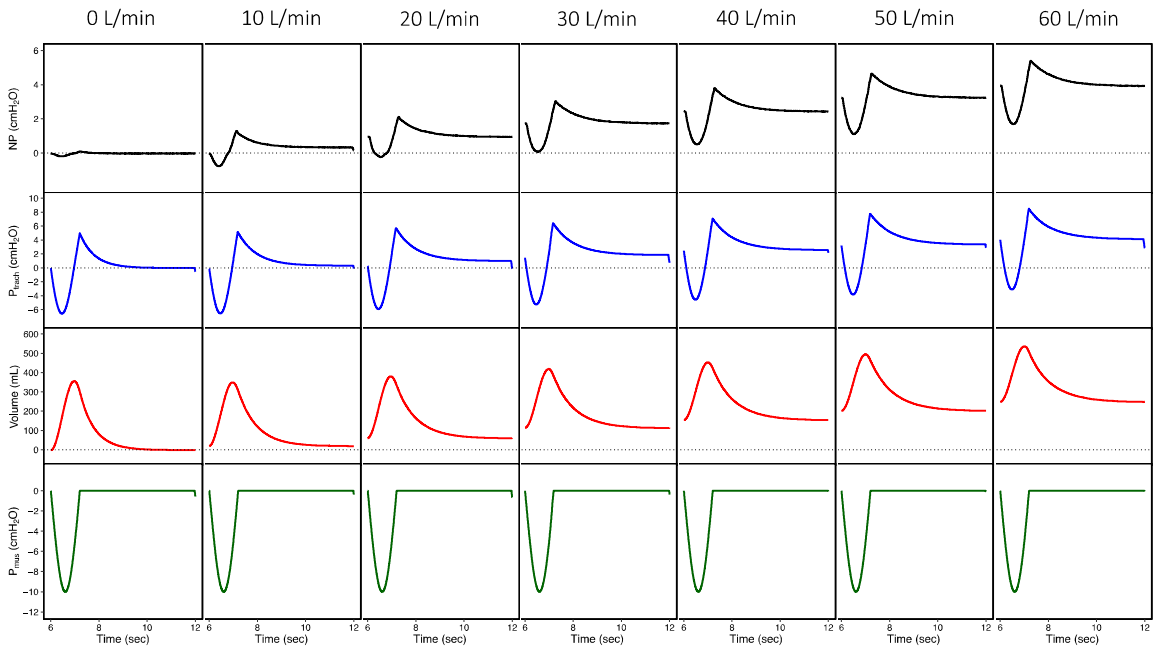


Figure 4. Courbes de pression nasopharyngée (ligne noire), pression trachéale (ligne bleue), volume (ligne rouge) et pression musculaire (ligne verte) selon le temps au cours d'un cycle respiratoire sur le banc en fonction du débit d'OHD.

Étude chez les volontaires sains

Chez les 10 volontaires sains, la pression nasopharyngée de fin d'expiration sous OHD était de 1.2 cm H_2O à 20 L/min, 3.6 cm H_2O à 40 L/min, et 6.9 cm H_2O à 60 L/min alors qu'elle était de 3.3 cm H_2O sous CPAP (Figure 5A). Les swings de pression œsophagienne et les volumes courants n'étaient pas différents entre les différentes conditions. La fraction d'épaississement du diaphragme avait tendance à augmenter avec le débit d'OHD chez les 3 volontaires. La compliance dynamique était différente globalement ($p = 0.04$), sans toutefois qu'il n'y ait de différence significative entre chaque condition. La fréquence respiratoire était de 14 cycles/min sous CPAP, et diminuait à 7 cycles/min sous OHD à 40 ou 60 L/min. La pression œsophagienne augmentait de 6.2 cm H_2O durant l'expiration sous OHD à 60 L/min, sans différence avec CPAP. Les résistances expiratoires calculées étaient de 76 cm H_2O.s/L sous OHD à 60 L/min, 60 cm H_2O.s/L à 40 L/min, 38 cm H_2O.s/L à 20 L/min et 30 cm H_2O.s/L sous CPAP ($p < 0.001$, Figure 5B).

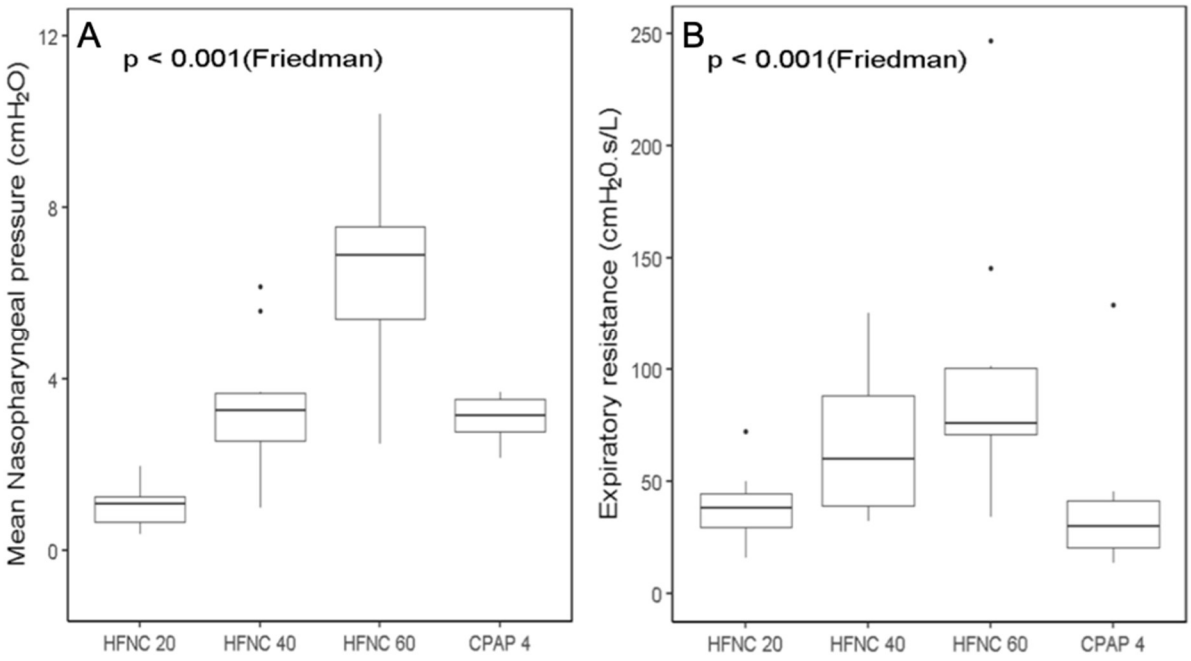


Figure 5. Évolution de la pression nasopharyngée moyenne mesurée (Panel A) et de la résistance expiratoire calculée (Panel B) chez les 10 volontaires sains respirant sous OHD 20 L/min, 40 L/min, 60 L/min et CPAP 4 cm H_2O.

Conclusion

Les résultats de cette étude chez des volontaires sains respirant la bouche fermée suggèrent que l'OHD à 40 L/min génère une pression nasopharyngée de fin d'expiration comparable à la CPAP 4 cm H_2O alors qu'à 60 L/min, elle atteint presque 7 cm H_2O. L'OHD semble augmenter la résistance expiratoire. Ce mécanisme pourrait participer à la diminution de la fréquence respiratoire observée sous OHD.

Implication pour le projet de recherche

Cette étude a permis de confirmer *a posteriori* l'intérêt d'utiliser un débit d'OHD de 60 L/min dans notre projet afin d'obtenir les effets physiologiques les plus importants, proches du niveau de PEP proposé sous VNI dans le groupe contrôle.

Présentation

De: **Critical Care Canada Forum** abstracts@criticalcarecanada.com
Objet: CCCF 2019 - Abstract acceptance - shortlisted for Oral presentation
Date: 31 août 2019 à 00:10
À: fnvieira@gmail.com
Cc: r.coudroy@yahoo.fr, giulia.cavalot@gmail.com, franksbezerra@hotmail.com, sebadubo@gmail.com, BrochardL@smh.ca, telias.irene@gmail.com, taiopham@gmail.com, lu.chen@me.com, PirainoT@smh.ca, n.philips@hotmail.com, nzevap@gmail.com

Dear Fernando Vieira,

We are pleased to inform you that your abstract titled 'HIGH FLOW NASAL CANNULA OXYGEN THERAPY: MECHANISMS DRIVING THE PHYSIOLOGICAL EFFECTS' (Submission ID#144) submitted for the Critical Care Canada Forum 2019 Conference has been ACCEPTED and shortlisted for Oral/ Podium presentation. You will be informed of final decision within the next few days.

Please advise by Friday, September 6, 2019, 11:59 pm EST**:**
- Whether or not you accept to do an Oral Presentation, should your abstract be selected;
- If you accept to present an electronic poster (ePoster), should your abstract not be selected for Oral presentation.
- Click here to provide your answer (DO NOT respond via email):

- Login with your credentials (your email and password. You may reset your password if needed);
- Go to 'Submissions' and select the submission this notice refers;
- Scroll all the way down and respond to the questions under *** PRESENTATION CONFIRMATION ***;
- Save and submit.

Click here to learn more about ePosters.

Be prepared to present on November 11, 12 or 13, 2019. Oral and ePoster Session agendas will be sent to presenting authors by Friday, September 27, 2019 (subject to change).

REGISTRATION:
Presenting author(s) must register for the conference by Friday, September 20, 2019. For registration details and to register go to https://criticalcarecanada.com/registration/.

Note: for abstracts submitted by June 3, 2019 (early submissions) the presenting author(s) will receive $100 CAD towards their registration (discount code has been provide in initial early submission acceptance notice), which is cumulative with the early bird registration rate (ends Friday, September 20, 2019).

ACCOMMODATION:
A special room rate of *$235 per single / $255 per double* has been reserved for conference attendees. These special rates are available for conference attendees until Thursday, October 17, 2019 at 5:00 pm EST.

Book Online – Click here

Call to Book – Call 1-888-627-7175 and state that you wish to book within the **CCCF (Critical Care Canada Forum) room block.**

Congratulations again and see you at CCCF 2019!

Daniela Nogueira
On behalf of the CCCF Abstract Committee
Conference Secretariat
E: abstracts@criticalcarecanada.com
T: 1.888.527.3434 (Toll free) / +1.519.263.5050 / +1.519.263.6003 (direct line)

HIGH FLOW NASAL CANNULA OXYGEN THERAPY: MECHANISMS DRIVING THE PHYSIOLOGICAL EFFECTS

F Bezerra[1,2] *, R Coudroy[1,2] *, N Philips[1,2], F Vieira[1,2], G. Calvalot[1,2], N Pavez[1,2], L Chen[1,2], T Piraino[1,2], T Pham[1,2], I Telias[1,2], L Brochard[1,2]

[1] Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
[2] Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael´s Hospital, Toronto, ON, Canada
** Authors contributed equally*

Introduction:
High flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC) is a promising treatment for adults with respiratory failure. It provides washout of anatomic dead space and generates positive pressure in the nasopharynx and the alveoli as illustrated by increased end-expiratory lung volume. Whether the effects of HFNC are similar to continuous positive airway pressure (CPAP) is unclear and changes in respiratory rate are not well explained. We wanted to compare the physiological effects of HFNC at 60 L/min with mouth closed to CPAP at a pressure of 4cmH_2O.

Methods:
1) We first performed a bench study using a manikin's head connected to a breathing simulator generating steady inspiratory efforts with set lung compliance and airway resistance. Nasopharyngeal pressure was measured with a dedicated catheter and tidal volume was obtained from the simulator at different flows (from 0 to 60L/min, with 10L/min stepwise increase).
2) We then performed a physiological cross-over study on 10 healthy volunteers (8 males, median age 34) breathing mouth closed under HFNC at 20, 40 and 60L/min and under CPAP 4cmH_2O. Nasopharyngeal pressure was measured using a dedicated 12 French catheter, as well as esophageal pressure. Tidal volumes were estimated using calibrated electrical impedance tomography. Added inspiratory and expiratory resistances were computed for each condition using esophageal pressure and flow. Diaphragm thickening fraction (TFdi) was assessed in the last three volunteers with diaphragm ultrasound as well as activity of the transversus abdominis. All values were compared between the different HFNC flows and CPAP by Friedman test followed by Nemenyi post hoc test.

Results:
1) In the bench study, mean and end-expiratory nasopharyngeal pressures were close to 4cmH_2O at a set flow of 60L/min. Muscular pressure, lung compliance and airway resistance were kept steady but tidal volume decreased with flow, suggesting that HFNC generated an additional resistance in the upper airways.
2) In the 10 healthy volunteers, end-expiratory nasopharyngeal pressure increased according to HFNC flow from 1.2 cmH_2O (0.7-1.3) at 20L/min to 6.9 cmH_2O (5.5-7.7) at 60L/min, whereas it was 3.3 cmH_2O (3.0-3.6) under CPAP 4cmH_2O ($p<0.05$ for all comparisons, except between HFNC 40L/min and CPAP). Esophageal pressure inspiratory swings, and tidal volumes were similar across all conditions. There was a trend in increasing TFdi with increasing flow in three volunteers. Dynamic compliance was different overall ($p=0.04$), although it did not differ in paired comparisons.
Respiratory rate under CPAP was 14 breaths/min (11-16) and decreased to 7 breaths/min (5-11) under HFNC 40L/min and to 7 breaths/min (5-13) under HFNC 60L/min. The highest tidal increase in expiratory esophageal pressure was 6.2 cmH_2O (4.0-9.2) at HFNC 60L/min, but there were no differences between HFNC and CPAP; the highest calculated added expiratory resistance, however, was 76 cmH_2O.s/L (71-100) under HFNC 60L/min, 60 cmH_2O.s/L (39-88) at 40L/min, 38 cmH_2O.s/L (30-45) at 20L/min, and 30 cmH_2O.s/L (20-41) under CPAP 4cmH_2O ($P<0.001$).

Conclusions:
In healthy volunteers, HFNC at a flow of 40L/min with mouth closed delivers end-expiratory pressures comparable to CPAP 4cmH_2O, whereas HFNC at 60L/min delivers pressures close to 7cmH_2O. HFNC increases expiratory resistance, which might explain the decrease in respiratory rate.

3422 characters | Limit 3500 characters (including spaces)

Estimation de la FiO_2 délivrée au masque à haute concentration (Étude 5)

R. Coudroy, AW. Thille, X. Drouot, V. Diaz, JC. Meurice, R. Robert, JP. Frat and the FLORALI study group.

How to assess FiO_2 delivered under oxygen mask in clinical practice?

European Society of Intensive Care Medicine LIVES 2017, Vienne, Autriche.

Introduction

Le PaO_2/FiO_2 est fréquemment utilisé comme critère d'inclusion dans les études portant sur l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique en Réanimation. Alors que la FiO_2 est mesurée par le ventilateur lors du traitement par ventilation invasive ou non invasive, il existe différentes techniques pour estimer la FiO_2 chez les patients traités par oxygénothérapie standard au masque.

L'objectif de cette étude est de mieux comprendre comment estimer la FiO_2 chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par oxygénothérapie standard au masque.

Méthodes

Patients

Il s'agit d'une étude post-hoc de l'étude randomisée FLORALI qui incluait des patients traités par oxygénothérapie au masque. Tous les patients chez qui la FiO_2 était mesurée au moyen d'un analyseur d'oxygène portable inséré dans le masque étaient inclus dans l'analyse. Ceux chez qui le débit d'oxygène était inférieur à 10 L/min, ou > 20 L/min ou non collecté étaient exclus. Les données démographiques, les paramètres vitaux et les résultats de la gazométrie artérielle étaient relevés.

Définitions des méthodes d'estimation de la FiO2

La FiO_2 mesurée correspondait à celle mesurée dans le masque à oxygène et servait de référence. Pour chaque patient, la FiO_2 était calculée avec la formule $0.21 + 0.03 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$ (« 3% formula »), avec la formule $0.21 + 0.04 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$ (« 4% formula ») et avec une table de conversion.

Définition des objectifs

L'objectif principal est de tester les facteurs influençant la FiO_2 chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par oxygénothérapie standard au masque. L'objectif secondaire est de comparer les 3 méthodes d'estimation de la FiO_2 à celle mesurée dans le masque.
La FiO_2 était considérée basse si elle était inférieure à la médiane des FiO_2 mesurées (65%). Une limite d'agrément de FiO_2 de ± 10% était arbitrairement considérée comme acceptable.

Analyse statistique

Une régression logistique pas à pas descendante était conduite en incluant toutes les variables associées à une FiO_2 basse en analyse univariée avec une valeur de $p < 0.15$. Les résultats étaient exprimés en odds ratio ajusté [intervalle de confiance à 95%]. Les corrélations entre la FiO_2 mesurée d'une part, et les données démographiques, les paramètres vitaux et les résultats de la gazométrie artérielle d'autre part étaient calculées avec le test de corrélation de rang de Spearman et présentées sous forme de corrélogramme. Les méthodes d'estimation de la FiO_2 étaient comparées avec le test d'analyse de variance à un facteur et le test post-hoc de Tukey. L'agrément entre chaque méthode d'estimation de la FiO_2 et la FiO_2 mesurée était visualisé avec la méthode de Bland et Altman. La proportion des valeurs en dehors de la limite d'agrément était comparée entre les méthodes d'estimation de la FiO_2 avec un test du χ^2.

Résultats

Parmi les 310 patients inclus dans l'étude FLORALI, 262 étaient inclus dans l'analyse (Figure 6).

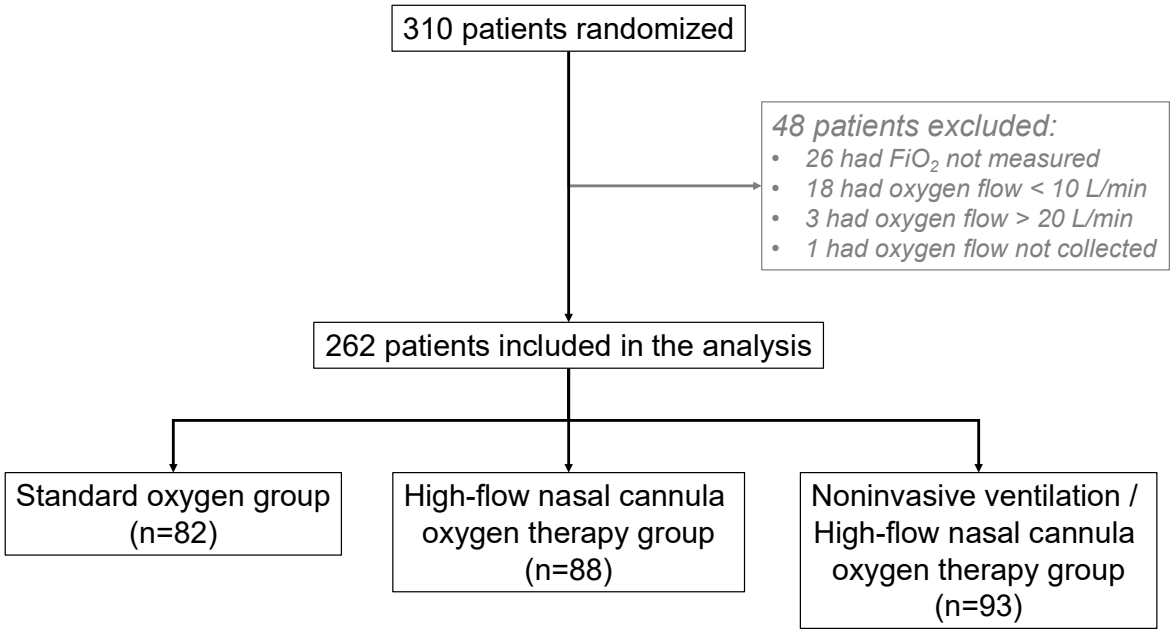


Figure 6. Diagramme de flux des patients inclus dans l'analyse.

Les patients avaient en moyenne 62 ± 16 ans. Leur fréquence respiratoire était de 33 ± 7 cycles/min, ils recevaient de 14 ± 2 L/min d'oxygène, 209 (80%) avaient des infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'imagerie et la $PaCO_2$ moyenne était de 35 ± 6 mm Hg. La FiO_2 mesurée moyenne était de 65 ± 13 %. Après ajustement sur le débit d'oxygène, les variables indépendamment associées à une FiO_2 mesurée basse (inférieure à 65 %) étaient : 1) la taille (odds ratio ajusté : 1.05 [intervalle de confiance à 95% : 1.02-1.08] par cm), 2) la fréquence respiratoire (1.04 [1.003-1.09] par cycle/min) et 3) la $PaCO_2$ (1.05 [1.01-1.10] par diminution de 1 mm Hg). De même, la FiO_2 mesurée était corrélée positivement mais modérément au débit d'oxygène, à la $PaCO_2$, et à l'âge, et négativement corrélée à la taille et au poids prédit (Figure 7).

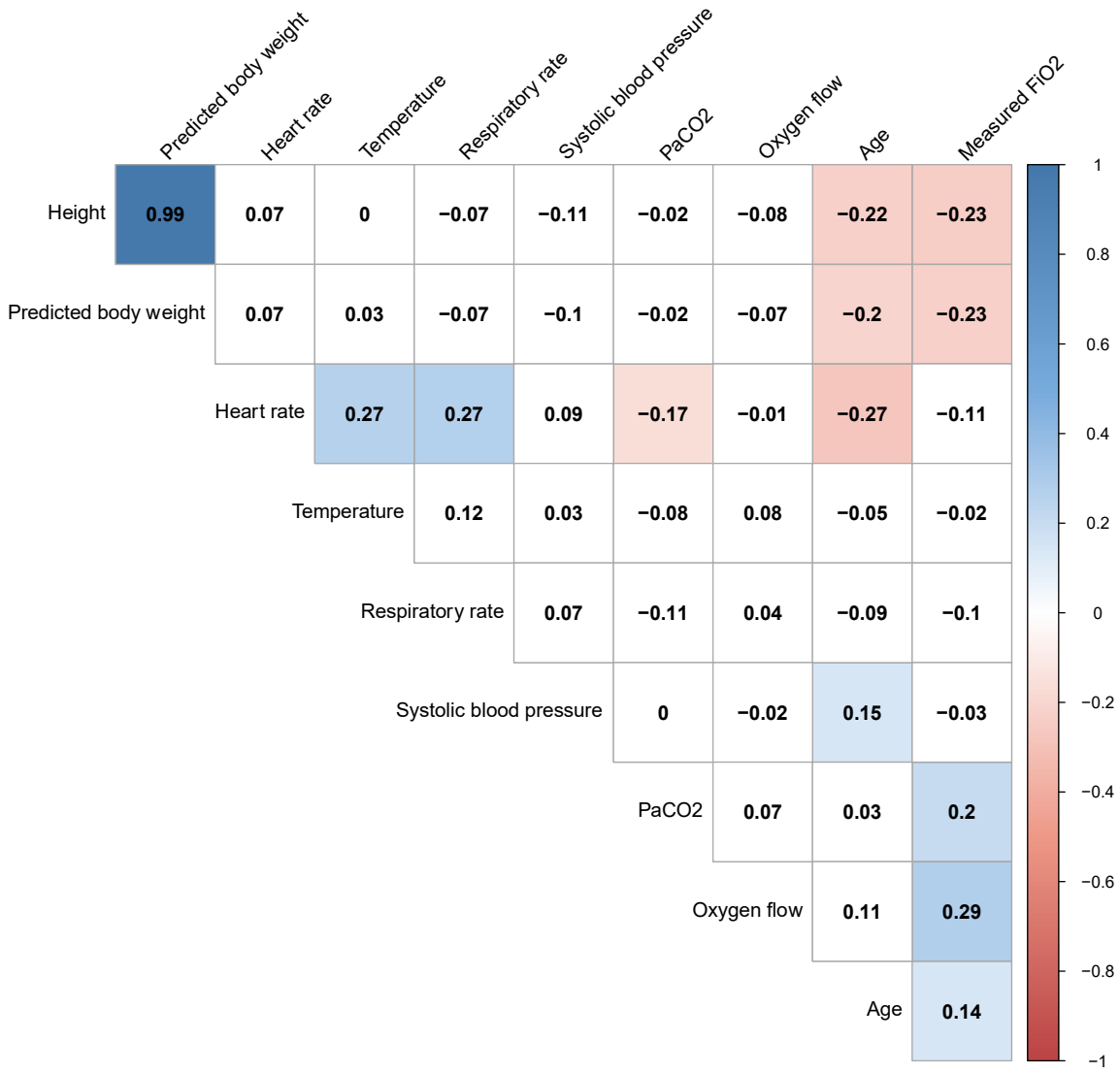


Figure 7. Corrélogramme montrant les coefficients de rang de Spearman parmi les variables analysées. Les corrélations positives significatives sont colorées en bleu et les corrélations négatives significatives sont colorées en rouge. Plus les couleurs sont foncées, plus la corrélation est forte.

La FiO_2 estimée était de 62 ± 6 % avec la « 3% formula », de 75 ± 8 % avec la « 4% formula » et de 93 ± 0 % avec table de conversion ($p < 0.001$ globalement et entre chaque méthode, Figure 8).

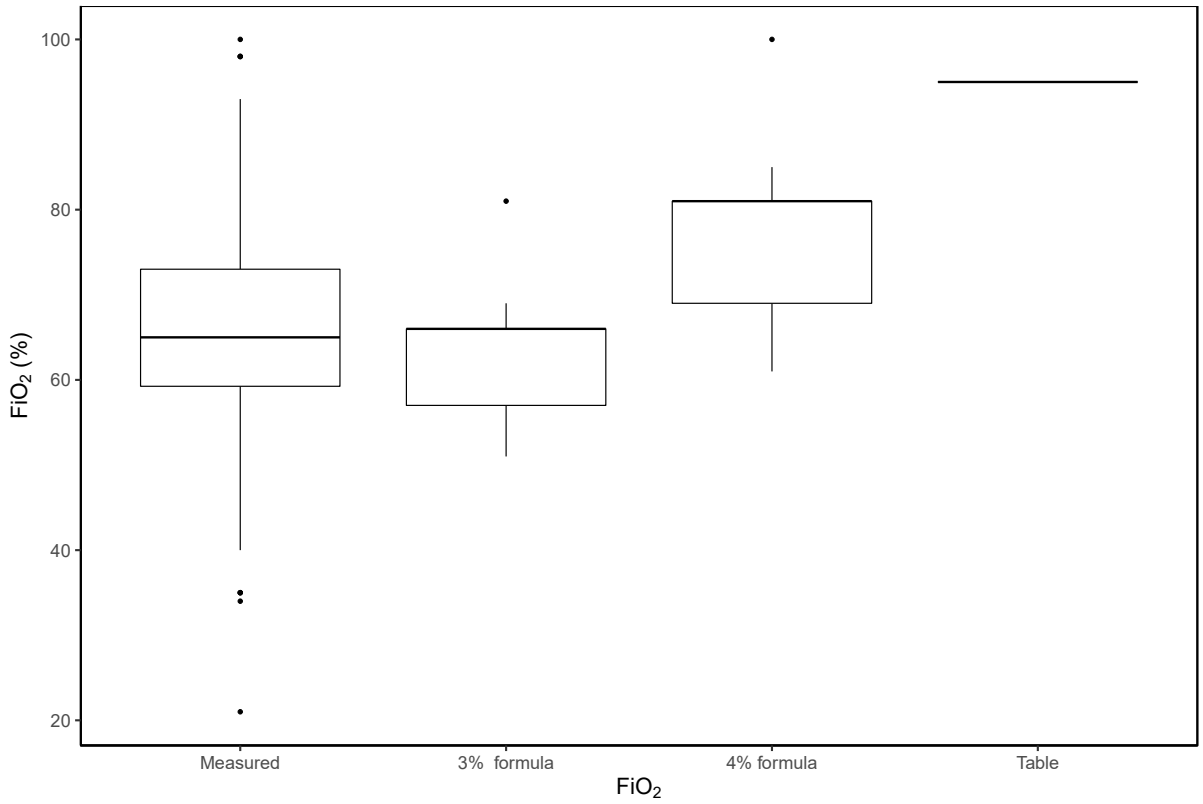


Figure 8. Comparaison entre la FiO_2 mesurée et chaque méthode d'estimation de la FiO_2.

La FiO_2 estimée était en dehors de la limite d'agrément dans 37% des cas (98 patients) avec la « 3% formula », de 61% (148 patients) avec la « 4% formula » et de 93% (243 patients) avec la table de conversion ($p < 0.001$). Dans presque la totalité des cas, l'estimation de la FiO_2 avec la « 4% formula » et la table de conversion surestimaient la FiO_2 mesurée (Table 3).

Table 3. Proportion des patients pour lesquels la FiO_2 estimée était en dehors de la limite d'agrément de ± 10% de la FiO_2 mesurée selon la méthode d'estimation.

Méthode	**« 3% formula »**	**« 4% formula »**	**« Table »**	**P value**
Mésestimation, n (%)	98 (37%)	148 (61%)	243 (93%)	< 0.001
Surestimation, n (%)	34 (35%)	131 (89%)	243 (100%)	< 0.001
Sous-estimation, n (%)	64 (65%)	17 (11%)	0 (0%)	<0.001

Conclusion

Les résultats de cette analyse post-hoc suggèrent que chez les patients traités par oxygénothérapie standard au masque, les principaux déterminants de la FiO_2 sont le débit d'oxygène, la taille du patient, la fréquence respiratoire et la $PaCO_2$. Aucune des méthodes étudiées n'estimaient la FiO_2

mesurée de manière fiable. La « 4% formula » et la table de conversion surestimaient la FiO_2 mesurée dans la quasi-totalité des cas. Par conséquent, ces méthodes d'estimation de la FiO_2 surestiment la sévérité de l'hypoxémie en diminuant artificiellement le PaO_2/FiO_2. La moins mauvaise méthode pour estimer la FiO_2 mesurée au masque est donc la formule suivante : $0.21 + 0.03 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$.

Implication pour le projet de recherche

En identifiant la meilleure méthode pour estimer la FiO_2, cette étude a permis d'aider à affiner les critères d'inclusion dans notre projet et d'aider à décrire les patients sans surestimer leur sévérité respiratoire.

Présentation

Poster Corner Sessions Wednesday, 27 September 2017

Monitoring invasive and non-invasive ventilation

0968

How to assess FiO_2 delivered under oxygen mask in clinical practice?

R. Coudroy[1,2], A.W. Thille[1,2], X. Drouot[2,3], V. Diaz[2,3], J.-C. Meurice[2,4], R. Robert[1,2], J.-P. Frat[1,2], FLORALI study group
[1]CHU de Poitiers, Service de Réanimation Médicale, Poitiers, France; [2]INSERM CIC 1402, Poitiers, France; [3]CHU de Poitiers, Service de Neurophysiologie, Poitiers, France; [4]CHU de Poitiers, Service de Pneumologie, Poitiers, France
Correspondence: R. Coudroy
Intensive Care Medicine Experimental 2017, **5(Suppl 2):**0968

INTRODUCTION. The actual FiO_2 delivered under oxygen mask in patients with acute respiratory failure and the factors that may influence the FiO_2 are poorly known. In clinical practice, different methods including formula or conversion tables based on oxygen flow can be used to estimate delivered FiO_2.
OBJECTIVES. We aimed to assess first the factors influencing measured values of FiO_2, and second the best method to estimate measured FiO_2 in patients breathing under oxygen mask.
METHODS. We included ICU patients admitted for acute hypoxemic respiratory failure from a previous prospective trial (1) in whom FiO_2 was measured under oxygen mask using a portable oxygen analyzer. We collected demographic variables and respiratory parameters that may influence measured FiO_2. Low FiO_2 was defined according to median measured FiO_2.
For each patient, measured FiO_2 was compared to "Calc + 3%" formula (FiO_2 = oxygen flow in liters per minute x 0.03 + 0.21) to "Calc + 4%" formula (FiO_2 = oxygen flow in liters per minute x 0.04 + 0.21), and to a conversion table (2). A ±10% limit of agreement for each estimation method was arbitrarily considered acceptable.
RESULTS. Among the 265 patients included, oxygen flow was 15 [12–15] l/min and measured FiO_2 was 65% [60–73]. After adjustment on oxygen flow, the three variables independently associated with low measured FiO_2 using multivariate analysis were patient's height, a low $PaCO_2$, and a respiratory rate greater than 30 breaths/min.
Values outside the limits of agreement accounted for 55% of cases for the Calc + 3% formula, 69% for the Calc + 4% formula, and 94% for the conversion table ($p < 0.0001$). As compared to measured FiO_2, an overestimation of more than 10% was observed in 18% of cases for the Calc + 3% formula, 62% for the Calc + 4% formula and 94% for the conversion table ($p < 0.0001$).
CONCLUSIONS. The 3 strong predictors of low FiO_2 delivered under mask were tallness, high respiratory rate and low $PaCO_2$. None of the tested methods estimated accurately measured FiO_2 in patients with acute respiratory failure breathing oxygen through a mask. The Calc + 4% formula and the conversion table overestimated measured FiO_2 values in most of cases, therefore artificially overestimating the severity of hypoxemia using the PaO_2/FiO_2 ratio.
REFERENCE(S)
1. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen Through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. N Engl J Med. 2015;372(23):2185–96.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.

Protocole de l'étude randomisée contrôlée (Étude 6)

R. Coudroy, JP. Frat, S. Ehrmann, F. Pène, N. Terzi, M. Decavèle, G. Prat, C. Garret, D. Contou, J. Bourenne, A. Gacouin, C. Girault, J. Dellamonica, D. Malacrino, G. Labro, JP. Quenot, A. Herbland, S. Jochmans, J. Devaquet, D. Benzekri, E. Vivier, S. Nseir, G. Colin, D. Thévenin, G. Grasselli, M. Assefi, C. Guerin, D. Bougon, T. Lherm, A. Kouatchet, S. Ragot, AW. Thille, and the REVA Network. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol.

BMJ Open. 2019;9:e029798.

Introduction

La VNI est le traitement de première ligne recommandé chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë car elle permet de diminuer le recours à l'intubation et la mortalité en comparaison à l'oxygénothérapie standard. Toutefois, cette recommandation n'est que conditionnelle car l'utilisation de la VNI dans cette indication a été récemment remise en cause. En effet, le devenir des patients traités avec ou sans VNI était similaire dans une étude randomisée, et une autre a même rapporté des effets délétères de la VNI. Cependant dans la première étude, certains patients étaient inclus avec une insuffisance respiratoire aiguë peu sévère, rendant par conséquent l'utilisation de la VNI futile. De plus, le protocole de VNI utilisé dans ces deux études a été vivement critiqué par des experts dans le domaine, expliquant ainsi les résultats par une sous-utilisation de la VNI. A ce jour, la VNI n'a été comparée qu'à l'oxygénothérapie standard chez les patients immunodéprimés, jamais à l'OHD. Or plusieurs études ont rapporté des taux de mortalité plus bas chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* traités par OHD, y compris dans la sous-population des patients immunodéprimés.

L'objectif de cette étude est de comparer les effets de deux stratégies d'oxygénation optimisées chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë sévère.

Méthodes

Typologie de l'étude

L'étude FLORALI-IM est une étude prospective, randomisée, contrôlée, comparant en ouvert l'OHD seule ou associée à la VNI chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë. Les patients seront randomisés pour être assignés dans chaque groupe avec ratio de 1:1.

Critères d'inclusion

L'insuffisance respiratoire aiguë était définie par une fréquence respiratoire ≥ 25 cycles/min et un PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg sous oxygène standard ≥ 10 L/min, OHD ou VNI. Sous oxygène standard, la FiO_2 était estimée avec la formule suivante : $0.21 + 0.03 \times débit\ d'oxygène\ en\ l/min$.

L'immunosuppression était définie par une hémopathie maligne active ou en rémission depuis moins de 5 ans, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques depuis moins de 5 ans, un cancer solide actif, une leucopénie < 1 G/L, une neutropénie ≤ 0.5 G/L, une transplantation d'organe solide, un syndrome d'immunodéficience acquise, une corticothérapie systémique ≥ 0.5 mg/kg/j d'équivalent prednisone depuis au moins 3 semaines, un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur.

Critères d'exclusion

Les patients avec une hypercapnie > 50 mm Hg, une indication consensuelle à la VNI, un état de choc sévère, une altération de la vigilance, une indication à une intubation urgente, une décision de non-intubation, ou une contre-indication à la VNI étaient exclus.

Interventions

Les patients éligibles étaient randomisés dans les 6h suivant la réunion des critères d'inclusion et assignés à l'une des deux stratégies d'oxygénation. La randomisation était stratifiée selon l'existence d'une hémopathie maligne ou d'une leucopénie ou d'une neutropénie.

Les patients randomisés dans le groupe OHD seule étaient traités par OHD de manière continue immédiatement après la randomisation. Le débit de gaz était réglé à 60 L/min et la FiO_2 ajustée pour maintenir la SpO_2 ≥ 92%. Si le débit de gaz était mal toléré en dépit de la réassurance du patient, le débit de gaz était diminué au niveau maximum toléré.

Les patients randomisés dans le groupe VNI étaient traités par VNI immédiatement après la randomisation de manière continue durant au moins 4h et jusqu'à amélioration clinique, puis de manière intermittente pour une durée cumulée d'au moins 12h par jour. La VNI était réalisée avec un ventilateur de Réanimation après activation du mode VNI ou un ventilateur dédié, avec un niveau d'aide ciblant un volume courant entre 6 et 8 ml/kg de poids prédit, une PEP d'au moins 8 cm H_2O, et une FiO_2 ajustée pour maintenir la $SpO_2 \geq 92\%$. Entre les séances de VNI, les patients étaient traités par OHD, réglé comme dans le groupe OHD seule. SI la VNI était mal tolérée en dépit de la réassurance du patient, les réglages de la VNI étaient ajustés afin d'améliorer la tolérance.

Les deux stratégies d'oxygénation étaient appliquées durant les 48 premières heures après randomisation, puis poursuivies jusqu'à intubation ou sevrage.

Critères d'intubation

Les critères d'intubation prédéfinis étaient les suivants : apparition d'une altération de la vigilance, d'un état de choc sévère, ou persistance voire aggravation des signes de détresse respiratoire malgré les stratégies d'oxygénation.

Critères et modalités de sevrage des techniques d'oxygénation étudiées

La présence des critères de sevrage était évaluée deux fois par jour après les 48 premières heures de traitement dans les 2 groupes.

Dans le groupe OHD seule, l'OHD était relayée par une oxygénothérapie standard quand la fréquence respiratoire était < 25 cycles/min et la $SpO_2 \geq 92\%$ avec une $FiO_2 \leq 50\%$ et un débit de gaz ≤ 50 L/min.

Dans le groupe VNI, la VNI était stoppée si la fréquence respiratoire était < 35 cycles/min et la $SpO_2 \geq 92\%$ avec une $FiO_2 \leq 50\%$. Les critères de sevrage de l'OHD étaient similaires à ceux du groupe OHD seule.

Si la fréquence respiratoire devenait ≥ 25 cycles/min ou la $SpO_2 < 92\%$ après sevrage des techniques d'oxygénation étudiées, l'OHD seule ou associée à la VNI étaient repris selon le groupe de randomisation.

Définitions des objectifs

L'objectif principal était de comparer les taux de mortalité à J28 de la randomisation entre le groupe OHD seule et le groupe VNI.

Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les 2 groupes 1) les taux de mortalité en Réanimation, à J90 et à J180 de la randomisation ; 2) les taux d'intubation à J28 de la randomisation ; 3) la durée de séjour en Réanimation et à l'hôpital ; 4) le nombre de jour sans ventilation invasive et le nombre de jours sans les techniques d'oxygénation étudiées à J28 de la randomisation ; 5) la tolérance des techniques d'oxygénation étudiées.

Calcul de la taille de l'échantillon

L'inclusion de 280 patients analysables permettrait de mettre en évidence une différence absolue de mortalité de 15%) à J28 de la randomisation entre les patients du groupe VNI (taux de mortalité estimé à 35%) et ceux du groupe OHD (taux de mortalité estimé à 20%). Les inclusions ont eu lieu du 21 janvier 2017 au 4 mars 2019.

Analyse statistique

- Analyse en intention de traiter

Le critère d'évaluation principal (taux de mortalité à J28 de la randomisation) sera comparé entre les deux groupes au moyen du test du χ^2. L'analyse sera ensuite complétée par une régression logistique multivariée testant les interactions entre la stratégie d'oxygénation et les strates de la randomisation. Le délai de survie sera décrit au moyen de la méthode de Kaplan-Meier et comparé entre les deux groupes à J28 avec un test du log-rank. Un modèle proportionnel de Cox sera utilisé pour calculer le risque relatif de mortalité et ses intervalles de confiance à 95%. Les modèles multivariés maximaux incluront toutes les variables associées à la mortalité en analyse univariée avec une valeur de $p < 0.20$. Les modèles finaux seront obtenus au moyen d'une sélection pas-à-pas descendante afin d'inclure toutes les variables associées à la mortalité à J28 de la randomisation avec une valeur de $p < 0.05$.

- Analyses de sous-groupes prévues

Des analyses de sous-groupes seront réalisées selon le type d'immunodépression (hémopathie maligne ou leucopénie ou neutropénie *vs.* les autres types d'hémopathies), selon le PaO_2/FiO_2 à la randomisation (≤ ou > 200 mm Hg), selon la cause de l'insuffisance respiratoire aiguë, selon le type d'interface pour réaliser la VNI, et selon l'existence de violations du protocole dans les 48 premières heures suivant la randomisation.

Open access Protocol

BMJ Open

High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol

Rémi Coudroy,[1] Jean-Pierre Frat,[1] Stephan Ehrmann,[2] Frédéric Pène,[3] Nicolas Terzi,[4] Maxens Decavèle,[5] Gwenaël Prat,[6] Charlotte Garret,[7] Damien Contou,[8] Jeremy Bourenne,[9] Arnaud Gacouin,[10] Christophe Girault,[11] Jean Dellamonica,[12] Dominique Malacrino,[13] Guylaine Labro,[14] Jean-Pierre Quenot,[15] Alexandre Herbland,[16] Sébastien Jochmans,[17] Jérôme Devaquet,[18] Dalila Benzekri,[19] Emmanuel Vivier,[20] Saad Nseir,[21] Gwenhaël Colin,[22] Didier Thévenin,[23] Giacomo Grasselli,[24] Mona Assefi,[25] Claude Guerin,[26] David Bougon,[27] Thierry Lherm,[28] Achille Kouatchet,[29] Stéphanie Ragot,[30] Arnaud W Thille,[1] and the REVA Network

To cite: Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, *et al*. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol. *BMJ Open* 2019;**9**:e029798. doi:10.1136/bmjopen-2019-029798

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029798).

Received 14 February 2019
Revised 17 April 2019
Accepted 22 July 2019

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Rémi Coudroy;
r.coudroy@yahoo.fr

ABSTRACT

Introduction Non-invasive ventilation (NIV) is recommended as first-line therapy in respiratory failure of critically ill immunocompromised patients as it can decrease intubation and mortality rates as compared with standard oxygen. However, its recommendation is only conditional. Indeed, the use of NIV in this setting has been challenged recently based on results of trials finding similar outcomes with or without NIV or even deleterious effects of NIV. To date, NIV has been compared with standard oxygen but not to high-flow nasal oxygen therapy (HFOT) in immunocompromised patients. Several studies have found lower mortality rates using HFOT alone than when using HFOT with NIV sessions in patients with de novo respiratory failure, and even in immunocompromised patients. We are hypothesising that HFOT alone is more effective than HFOT with NIV sessions and reduces mortality of immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure.

Methods and analysis This study is an investigator-initiated, multicentre randomised controlled trial comparing HFOT alone or with NIV in immunocompromised patients admitted to intensive care unit (ICU) for severe acute hypoxemic respiratory failure. Around 280 patients will be randomised with a 1:1 ratio in two groups. The primary outcome is the mortality rate at day 28 after inclusion. Secondary outcomes include the rate of intubation in each group, length of ICU and hospital stay and mortality up to day 180.

Ethics and dissemination The study has been approved by the ethics committee and patients will be included after informed consent. The results will be submitted for publication in peer-reviewed journals.

Strengths and limitations of this study

- This trial is the first to compare high-flow nasal oxygen therapy (HFOT) alone versus HFOT with non-invasive ventilation (NIV) sessions for treatment of acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients admitted to intensive care unit.
- The settings of the oxygenation techniques compared have been protocolised based on physiological studies in order to optimise their efficiency (improvement in oxygenation, decrease in work of breathing, limitation of patient self-inflicted lung injury).
- The sample size of this trial has been designed to have the power to detect a difference in mortality rates of patients with severe acute hypoxemic respiratory failure.
- The individual study assignments of the patients will not be masked. Given the nature of the two strategies under evaluation, a double-blind trial is not possible.

Trial registration number NCT02978300

INTRODUCTION

Background and rationale

Acute hypoxemic respiratory failure is the leading cause of admission to intensive care units (ICUs) in immunocompromised patients.[1] Intubation and subsequent invasive

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

Table 1 Characteristics and outcomes of previous trials comparing non-invasive ventilation to oxygen therapy in immunocompromised patients

Authors	Year	Setting	N=	Arms	Intubation rate (%)	In-ICU mortality rate (%)
Antonelli *et al*	2000	ICU, monocentre	*20*	*O_2*	*70*	*50*
			20	NIV	20	20
Hilbert *et al*	2001	ICU, monocentre	*26*	*O_2*	*77*	*69*
			26	NIV	46	38
Lemiale *et al*	2015	ICU, multicentre	*183*	*O_2*	*45*	*25*
			191	NIV	38	21
Squadrone *et al*	2010	Ward, monocentre	*20*	*O_2*	*40*	*75**
			20	CPAP	10	15*
Frat *et al*†	2016	ICU, multicentre	*30*	*O_2*	*43*	*20*
			26	NIV	65	42
			26	HFOT	31	15

Outcomes of patients in the control arm are displayed in italics.
*Hospital mortality (ICU mortality was not indicated in the article).
†Post hoc analysis of a randomised trial.
CPAP, continuous positive airway pressure; HFOT, high-flow nasal oxygen therapy;ICU, intensive care unit; NIV, non-invasive ventilation; O_2, oxygen therapy.

mechanical ventilation are needed in about two-thirds of cases and are associated with particularly high mortality reaching 50%–70% of cases.[1–3] Therefore, it is crucial to assess the best strategy of oxygenation with the aim of avoiding the need for intubation in immunocompromised patients.

According to a large international cohort study, non-invasive ventilation (NIV) is used in up to 21% of cases in this setting.[4] It is worth noting that recent European/American clinical practice guidelines have recommended NIV as first-line therapy for management of acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients.[5] Indeed, by pooling all randomised controlled trials, NIV has been associated with decreased intubation and mortality rates as compared with standard oxygen (table 1).[6–9] However, the largest randomised controlled trial comparing NIV vs standard oxygen found no difference in intubation or mortality rates and application of NIV was consequently only a conditional recommendation.[6]

All previous studies have compared NIV to standard oxygen and not versus high-flow nasal oxygen therapy (HFOT).[5] Recently, better outcomes have been reported with HFOT than with standard oxygen, and even as compared with HFOT with NIV in patients with acute hypoxemic respiratory failure.[10–12] However, the design of these studies (retrospective monocentre or post-hoc) excludes any definite conclusion on the best treatment option for immunocompromised critically ill.[10 11 13] Therefore, there is an urgent need for a dedicated trial designed to compare NIV to HFOT in immunocompromised critically ill patients taking into account the suggested deleterious effects of NIV.[10 11] Indeed, NIV may be associated with harmful effects in de novo respiratory failure,[14] especially in patients generating strong inspiratory efforts and subsequent large tidal volumes due to high transpulmonary pressures.[15 16] It could be argued that NIV protocol had not been protective enough, that is, by applying low levels of pressure-support (PS) to avoid large tidal volumes that may worsen underlying lung injury,[17] by applying high levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) to promote alveolar recruitment as is the case in patients invasively ventilated for acute respiratory distress syndrome (ARDS),[18 19] and by applying prolonged sessions of NIV to avoid derecruitment during NIV breakoffs .[20 21] Indeed, while most of these patients meet the clinical criteria for ARDS,[22] optimisation of ventilator settings during NIV could lead to better outcomes, as is the case in patients under invasive mechanical ventilation.

Objectives

We are aiming to conduct a prospective multicentre randomised controlled trial comparing HFOT alone or with optimised NIV sessions in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure. Our hypothesis is that HFOT alone may reduce mortality rate at day 28 as compared with HFOT with NIV, despite application of NIV with protective ventilator settings.

Primary objective

To compare the mortality rate at day 28 after inclusion between HFOT alone and HFOT with NIV in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure.

Secondary objectives

1. To compare the rates of intubation, and of mortality in ICU, in hospital, at day 90 and at day 180 after inclusion between the two strategies.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

2. To compare length of stay in ICU, in hospital and number of ventilator-free days (invasive or noninvasive mechanical ventilation) within the 28 days following inclusion.
3. To compare tolerance between the two strategies.

Trial design

The FLORALI-IM study is an investigator-initiated, prospective, multicentre, randomised, controlled, open trial comparing two strategies of oxygenation using HFOT alone or with NIV in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure. Patients will be randomly assigned to the HFOT alone group or the HFOT with NIV group with a 1:1 ratio.

METHODS

Participants, interventions and outcomes.

Study setting

The FLORALI-IM study is taking place in 29 ICUs in France and 1 ICU in Italy.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Adult immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure are considered eligible.

Acute hypoxemic respiratory failure is defined by respiratory rate ≥25 breaths/min, and $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg while spontaneously breathing under standard oxygen with oxygen flow rate of at least 10 L/min, under HFOT, or under NIV. For patients under standard oxygen, FiO_2 is calculated according to the following formula: $FiO_2 = 0.21 + 0.03$ per supplemental litre of oxygen.[14]

Immunosuppression is defined by one of the following criteria: haematological malignancy (active or remitting for <5 years), allogenic stem cell transplantation within the last 5 years, active solid cancer, leucopenia <1 G/L or neutropenia ≤0.5 G/L induced by chemotherapy, solid organ transplantation, AIDS, systemic steroids ≥0.5 mg/kg/day of prednisone equivalent for at least 3 weeks, immunosuppressive or immunomodulatory drugs.[23]

Exclusion criteria

Patients fulfilling one of the following criteria will not be included: $PaCO_2$ above 50 mm Hg, patients who could strongly benefit from NIV, that is, with underlying chronic lung disease, cardiogenic pulmonary oedema or postoperative patients; severe shock defined as vasopressor dose >0.3 µg/kg/min of norepinephrine-equivalent to maintain systolic blood pressure >90 mm Hg or with impaired consciousness with a Glasgow coma score ≤12; patients with urgent need for intubation, that is, respiratory or cardiac arrest, respiratory pauses with loss of consciousness or gasping for air, severe hypoxemia defined as SpO_2 lower than 90% despite maximal oxygen support; patients with do-not-intubate order at time of inclusion; or patients with contraindication to NIV according to the French consensus conference,[24] *i.e.* patient refusal, cardiorespiratory arrest, coma, non-drained pneumothorax, unresolved vomiting, upper airway obstruction, haematemesis or severe facial trauma.

Intervention

Patients eligible for inclusion will be informed, asked for consent, then randomised within the first 6 hours after they meet inclusion criteria, and assigned to one of the two following groups: (1) the patients assigned to control group will receive HFOT with NIV sessions and (2) the patients assigned to interventional group will receive HFOT alone.

The purpose of this 6-hour time frame is to avoid the possibly harmful delayed initiation of oxygenation strategies. As NIV may be more effective in haematological or neutropenic patients,[7] randomisation will be stratified according to the existence of underlying haematological malignancy, leucopenia <1 G/L or neutropenia ≤0.5 G/L induced by chemotherapy.

Interventional group: HFOT alone

Immediately after randomisation, patients assigned to the interventional group will be continuously treated by HFOT (Optiflow or AIRVO2, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) with a flow of 60 L/min and FiO_2 adjusted to obtain adequate oxygenation (SpO_2 ≥92%) through a heated humidifier (MR 850, Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) set to the 'intubation' position. For patients experiencing HFOT intolerance due to high flow levels despite reinsurance, flow will be decreased to the maximal tolerated level.

Control group: HFOT with NIV

Immediately after randomisation, NIV will be initiated with a first session of at least 4 hours until clinical improvement (assessed by the attending physician) and then applied by sessions of at least 1 hour for a minimal duration of at least 12 hours a day. NIV will be carried out with a ventilator dedicated for NIV (ICU ventilator after activation of NIV mode or NIV bi-level ventilator)[25] in PS ventilatory mode with a minimal PS level of 5 cm H_2O targeting a tidal volume of 6 mL/kg of predicted body weight and avoiding tidal volumes exceeding 8 mL/kg, a PEEP level of at least 8 cm H_2O, and FiO_2 adjusted to obtain adequate oxygenation (SpO_2 ≥92%). Between NIV sessions, HFOT will be delivered as in the interventional group. For patients experiencing NIV intolerance despite reinsurance, physicians will be encouraged to modify NIV settings (level of PS and PEEP, minimising leaks, adjustment of inspiratory trigger and cycling, interface switch) to improve NIV tolerance.

Duration of treatment

In the two groups, strategies of oxygenation will be applied for a minimal duration of 48 hours. After that, continuation of the treatment will be decided according to patient respiratory status (figure 1).

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

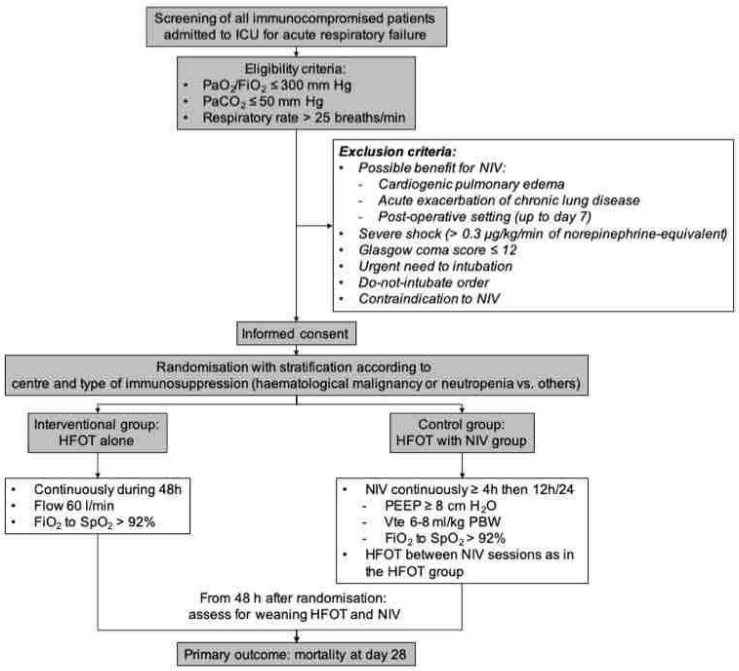


Figure 1 Flowchart of the patients and study design. HFOT, high-flow nasal oxygen therapy; ICU, intensive care unit; NIV, non-invasive ventilation; PBW, predicted body weight; PEEP, positiveend-expiratory pressure; Vte, expired tidal volume

Criteria for weaning oxygenation strategies

As there is no consensual method of weaning from HFOT or NIV, we propose a standardised weaning protocol to mitigate differences between centres. From 48 hours after inclusion, weaning from both oxygenation strategies will be assessed twice a day during the investigator's round.

In the HFOT alone group, HFOT will be stopped and switched to standard oxygen when respiratory rate is <25 breaths/min and SpO_2 ≥92% with FiO_2 ≤50% and flow ≤50 L/min.

In the NIV group, NIV will be stopped first when respiratory rate is <25 breaths/min and SpO_2 ≥92% with FiO_2 ≤50%, and then HFOT will be stopped and switched to standard oxygen as in the HFOT alone group.

At any time after weaning of oxygenation techniques, if respiratory rate is ≥25 breaths/min or SpO_2 <92% HFOT or HFOT with NIV sessions will be resumed according to randomisation group.

Prespecified intubation criteria

In order to avoid harmful effects of delayed intubation in patients treated with NIV[26 27] and HFOT,[28] intubation will be performed if at least one of the following criteria is fulfilled: neurological failure defined as agitation or altered consciousness defined as a Glasgow coma scale below 12 points, haemodynamic failure defined as the need for a dose of norepinephrine >0.3 µg/kg/min of norepinephrine-equivalent to maintain systolic blood pressure >90 mm Hg, persisting or worsening respiratory failure defined by the presence of at least two criteria among the following: respiratory rate >40/min, lack of improvement of high respiratory muscle workload, severe hypoxemia defined as a need for FiO_2 of 100% to maintain SpO_2 ≥92% or PaO_2/FiO_2 ≤100 mm Hg, and acidosis defined as pH <7.35 units.

Outcomes

Primary outcome

The primary outcome is mortality at day 28 after randomisation.

Secondary outcomes

Secondary outcome variables include the following:

1. Mortality in ICU, in hospital, at day 90 and at day 180.
2. Intubation at day 28 from randomisation.
3. Length of stay in ICU and in hospital.
4. Number of ventilator-free days, and number of oxygenation techniques-free days within the 28 days following randomisation.
5. Tolerance of oxygenation techniques.

Sample size

We determined that inclusion of 280 analysable patients would provide a power of 80% to highlight an absolute

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

difference of 15% in rate of mortality at day 28 after randomisation between the control group using HFOT with NIV (mortality rate estimated of 35%) and the intervention group using HFOT alone (mortality rate estimated of 20%). As NIV may be more effective according to type of immunosuppression, stratification will be performed in order to have the same number of patients with haematological malignancy, leucopenia or neutropenia induced by chemotherapy in each group.

Estimated rates of mortality in the two groups

The estimated mortality rates in the two groups are based on the recent literature. Mortality rates at day 28 reported in patients treated with HFOT and NIV are particularly homogeneous: 37% in a retrospective monocentre study,[13] 38% in a post hoc analysis of a randomised trial[10] and 36% in our preliminary study.[11] A lower mortality rate (24%) has been reported in patients treated with NIV in a randomised trial.[6] However, this difference could be explained by the lower severity of respiratory failure at admission. According to our previous studies, we can estimate a mortality rate of 20% in the interventional group.[10 11] A recent trial reported a mortality rate of 36% in patients treated with HFOT alone.[29] However, a high proportion of patients died without prior intubation in the HFOT alone group (55 patients, 40%), that is, with a do-not-intubate order, and the actual mortality rate was closer to 25% after exclusion of these patients.

Recruitment

Initial expected duration of patient inclusion is 2 years, starting in January 2017.

1. End of 2015: grant award;
2. 2016: approval by an independent ethics committee.
3. 2017: inclusion of patients.
4. 2019: end of inclusions, monitoring of participating centres and queries to investigators; overseeing by the steering committee at the REVA Network meetings; blind review to determine protocol violation, to define intention-to-treat and per-protocol analysis populations; new queries to investigators, cleaning and closure of the database.
5. 2020–2021: data analysis, writing of the manuscript and submission for publication.

METHODS: ASSIGNEMENT OF INTERVENTION, DATA COLLECTION, MANAGEMENT AND ANALYSIS

Allocation and sequence intervention

A computer-generated randomisation is performed with stratification according to centre and the type of immunosuppression (haematological malignancy or leucopenia <1 G/L or neutropenia ≤0.5 G/L vs the other types of immunosuppression) in a 1:1 ratio and by blocks, using a centralised web-based management system (Clinfile). After randomisation, the strategy assigned to the patient (HFOT alone or with NIV) will be initiated immediately.

Actions	Inclusion =H0	H1	H6-H12	H24 ± 6	H48 ± 6	H72 ± 6	Intubation	ICU and hospital discharge	D28 D90 D180
Informed consent	X								
Inclusion /exclusion criteria	X								
Randomisation and stratification (type of immunosuppression)	X								
Clinical characteristics									
Height, weight, body temperature	X								
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X		
Tolerance (dyspnea and comfort evaluation)	X	X	X	X	X	X	X		
HFOT or NIV settings	X	X	X	X	X	X			
Supplementary analysis									
Arterial blood gases	X	X	X	X	X	X	X		
Chest X-ray	X						X		
SOFA score	X		X	X	X	X	X		
Daily duration of HFOT and NIV				X	X	X			
Status (alive/dead) and cause of death								X	X

Figure 2 Flowchart of timing in collection of different variables. FiO_2, fraction of inspired oxygen; HFOT, high-flow nasal oxygen therapy; ICU, intensive care unit; NIV, non-invasive ventilation; PaO_2, PaO_2 of arterial oxygen; $PaCO_2$, PaO_2 of arterial carbon dioxide; SpO_2, peripheral capillary oxygen saturation.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

Data collection and management

Data will be collected on an electronic-Case Report Form (e-CRF) by a trained investigator or research assistant at each centre (figure 2). At time of inclusion, the following data will be collected: informed consent, demographic characteristics, Charlson score,[28] vital signs, current oxygenation settings (oxygen flow under standard oxygen, FiO_2 and gas flow under HFOT, and FiO_2, PS levels and PEEP under NIV), tolerance to oxygenation devices using a visual analogue scale, arterial blood gases and analysis of chest X-ray. Similar data and an evaluation of dyspnoea using a 5-point Likert scale will be recorded at H1, between H6 and H12, at H24 ±6 hours, H48 ±6 hours and H72 ±6 hours after randomisation. Duration of the first NIV session and total duration of NIV within the first 24 hours, between H24 and H48 and between H48 and H72 will be collected to ensure adherence to the protocol. The type of ventilator used for NIV and the NIV interface will be noted. For intubated patients, time and reason for intubation will be documented according to the above-mentioned criteria. Invasive ventilatory settings, arterial blood gases and chest X-ray will be recorded during the first 3 days following intubation. At day 28, vital status, need for intubation, total duration of invasive ventilation and of each oxygenation technique studied will be recorded. At ICU and hospital discharge, vital status and length of stay will be noted. At day 90 and day 180, vital status and Eastern Cooperative Oncology Group score will be recorded.[30]

As the absence of aetiology of acute respiratory failure could influence mortality,[31] investigators are strongly encouraged to have an active diagnostic strategy. Results of the non-invasive diagnostic tests, bronchoalveolar lavage and chest CT-scan will be collected.[32]

Statistical methods

All the analyses will be performed by the study statistician according to a predefined statistical analysis plan and using statistical software (SAS V.9.4). A two-tailed p value of <0.05 will be considered as indicating statistical significance.

Descriptive analysis of patient groups at baseline

Continuous variables will be summarised with the classic parameters of descriptive analysis (median and interquartile ranges or mean and standard deviation), while indicating the number of missing data. Category variables will be presented in the form of absolute frequency and percentage in each modality. The analysis will be performed on an intention-to-treat basis, including all patients having undergone randomisation. Deviations from the protocol will be described and analysed on a case-by-case basis after validation by a blind review committee.

No imputation for missing values will be carried out.

Analysis pertaining to the main criteria of evaluation

Mortality rates at day 28 after randomisation will be compared between the two groups by means of a χ^2 test. Analysis of this primary outcome will subsequently be completed by multivariate logistic regression after testing for interactions between treatment effect and strata. Survival time will be described by means of Kaplan-Meier method and compared with a log-rank test at day 28. A Cox proportional-hazards model will be used to calculate hazard ratio with 95% confidence interval.

Logistic and Cox regression maximal models will include all the variables associated with mortality at day 28 with a p value <0.20 in the univariate analysis. The final model will be obtained by a backward-selection procedure and will include variables significantly associated with mortality at day 28 with a p value of <0.05.

Analysis pertaining to the secondary criteria of evaluation

Length of stay, number of ventilator-free days and number of oxygenation technique-free days will be compared between the two treatment groups using the Student's t-test (or Mann-Whitney test if necessary). Time to ICU death, time to hospital death or time to intubation will be described by means of the Kaplan-Meier method and compared between the two treatment groups with a log-rank test. Efficacy and tolerance of oxygenation techniques will be compared between the two groups using Student's t-test (or Mann-Whitney test) for quantitative variables and χ^2 test for qualitative variables. Ventilator-free days at day 28 will be calculated as one point for each day between inclusion to day 28 that patients are both alive and free of mechanical ventilation.

Per-protocol analysis

The proportion of patients treated according to the prespecified intervention goals will be calculated for each randomisation group. According to their sample size, their outcomes will be compared using the same methods as in the intention-to-treat analysis.

Predetermined subgroup analysis

Randomisation is stratified according to type of immunosuppression in order to have the same number of patients with haematological malignancy, leucopenia or neutropenia induced by chemotherapy in each group. A subgroup analysis will consequently be performed for the main and secondary criteria of evaluation in this subgroup of patients and in patients with another type of immunosuppression. Prior to adjustment, an interaction test will be carried out to detect heterogeneity of treatment effect according to type of immunosuppression.

As benefits of HFOT may be influenced by baseline PaO_2/FiO_2, a subgroup analysis will be performed for the main and secondary criteria of evaluation in patients with $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mm Hg at inclusion.

Subgroup analysis will be performed according to:

1. The cause of respiratory failure as it may influence outcomes.[31]
2. The type of NIV interface in the control group as it may influence outcomes.[33]

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

3. The existence of protocol violations during the first 48 hours after inclusion.

Ancillary study

Data on nutrition practice in patients with acute respiratory failure is scarce.[34] In voluntary participating centres, we have planned to collect nutrition practice. Therefore, in an ancillary study, we will describe daily nutritional intake from inclusion to day 28 or intubation or ICU discharge or death, type of nutrition, amount of calories intake, existence of complications related to nutrition and the reason for maintaining patient fasting.

Data monitoring

An investigator at each centre will be responsible for daily patient screening, enrolling patients in the study, ensuring adherence to the protocol and completing the e-CRF. Research assistants will regularly monitor all the centres on site to check adherence to the protocol and accuracy of the data recorded.

Patient and public involvement

Patients and public were not involved in the study

Study status

1. Current status: the last patient was included on 4 March 2019.
2. Expected date of complete data collection: mid-September 2019 (6-month follow-up of the last patient included).
3. Expected date of the end of monitoring of participating centres: December 2019.
4. Expected starting date of data analysis: first trimester 2020.

ETHICS AND DISSEMINATION

Consent or assent

Patients will be included after verification of the eligibility criteria and having provided an informed consent to the investigator according to the decision of the central ethics committee. For patients not able to provide informed consent, their next-of-kin will be contacted according to the same procedure. Patients will be informed as soon as possible by the investigator of their participation in the study and their consent to continue to participate in the study will be retrieved.

Confidentiality

Data will be handled according to French law. All original records will be archived at trial sites for 25 years. The clean database file will be deidentified and kept for 25 years.

Declaration of interest

The FLORALI-IM study is an investigator-initiated trial supported by the French Ministry of Health with funds obtained in 2015 from an inter-regional hospital clinical research programme ('Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-Régional 2015'). The European research network REVA has endorsed the study project. The study is promoted by the University Hospital of Poitiers. The study promoter has received a grant from AADAIRC and Le Nouveau Souffle. Fisher & Paykel Healthcare provides high-flow oxygen therapy equipment and face masks for NIV to all the participating centres but has no other involvement in the study.

Access to data

All investigators will have access to the final data set. Participant-level data sets will be made accessible on a controlled access basis.

Dissemination policy

Findings will be published in peer-reviewed journals and presented at local, national and international meetings and conferences to publicise and explain the research to clinicians, commissioners and service users.

DISCUSSION

In immunocompromised patients, invasive ventilation is associated with particularly high mortality rates and application of NIV is currently recommended as a means of avoiding intubation.[5] Almost 20 years ago, two randomised controlled trials including a small sample of patients reported decreased intubation and mortality rates with NIV as compared with standard oxygen therapy.[7 8] By contrast, more recent studies including larger samples of patients have found either similar outcomes or even an increased risk of mortality in patients treated with NIV compared with oxygen alone.[6 10] In a large controlled trial including 376 immunocompromised patients, outcomes were similar between patients treated with NIV and those treated with oxygen therapy.[6] However, a high proportion of patients had mild respiratory failure, more than one-third of the patients in the control group received HFOT while those in the interventional group received short sessions of NIV, and all these factors together may have mitigated the difference between the two groups.[6] In a post hoc analysis of a randomised controlled trial including 82 immunocompromised patients with severe acute hypoxemic respiratory failure, patients treated with HFOT alone had lower mortality than those treated with HFOT with NIV sessions.[10]

To explain the lack of effect or harmful effects of NIV, it could be argued that NIV was not carried out with optimal ventilator settings for patients of whom the majority met the clinical criteria for ARDS. Indeed, they had particularly large tidal volumes under NIV, which could be associated with increased risk of mortality by potential worsening of pre-existing lung injury.[15–17 35 36] PEEP levels remained relatively low whereas the treatment represents a major adjustment in ARDS patients, and NIV was applied for a duration of only 8 hours in mean within the first 24 hours.[6 10] Another study has found that NIV performed with helmet may be more efficient than with face mask.[33] Interestingly, patients treated with helmet also received

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

lower PS levels and higher PEEP levels than those treated with facemask, thereby highlighting the potential impact of ventilatory settings on outcomes.[33] Consequently, we decided to apply a protective NIV protocol aiming at avoiding large tidal volumes, and applying prolonged sessions of NIV with high PEEP levels.

In a recent large randomised controlled trial including 776 immunocompromised patients, mortality rates at day 28 did not differ between patients treated with HFOT and those treated with standard oxygen.[29] However, 40% of the deceased patients in the HFOT group died without prior intubation and the high proportion of patients with do-not-intubate order may have mitigated the beneficial effects of HFOT.[29] By contrast, several studies have reported promising results of HFOT alone versus standard oxygen or NIV in patients with de novo respiratory failure, even in immunocompromised patients.[10–12 14]

The FLORALI-IM trial has several strengths. First, it will be the first study comparing HFOT alone versus HFOT with NIV sessions in immunocompromised patients. Second, the study will include only patients with severe acute hypoxemic respiratory failure. Third, NIV will be optimised using low levels of PS targeting a tidal volume between 6 and 8 mL/kg, PEEP levels of at least 8 cm H_2O and duration of NIV >12 hours a day during the first 48 hours.

In conclusion, the FLORALI-IM trial is an investigator-initiated randomised controlled trial empowered to test the hypothesis that HFOT alone may in comparison with HFOT and NIV decrease mortality rate at day 28 of immunocompromised patients admitted to ICU for acute respiratory failure. Innovative aspects include the two groups of treatment in this clinical setting and the optimised protocol to carry out NIV and HFOT.

Author affiliations
[1]Médecine Intensive et Réanimation, INSERM CIC 1402, groupe ALIVE, Université de Poitiers, CHU de Poitiers, Poitiers, France
[2]Médecine Intensive et Réanimation, CIC 1415, CRICS-TriggerSEP research network, Centre d'étude des pathologies respiratoires, INSERM U1100, Université de Tours, CHRU de Tours, Tours, France
[3]Médecine Intensive et Réanimation, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France
[4]Médecine Intensive et Réanimation, INSERM, Université Grenoble-Alpes, U1042, HP2, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
[5]Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation, Département R3S, AP-HP, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris, France
[6]Médecine Intensive et Réanimation, CHU de Brest, Brest, France
[7]Médecine Intensive et Réanimation, CHU de Nantes, Nantes, France
[8]Service de Réanimation Polyvalente, Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil, France
[9]Médecine Intensive et Réanimation, Réanimation des Urgences, Aix-Marseille Université, CHU La Timone 2, Marseille, France
[10]Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU de Rennes, Hôpital Ponchaillou, Rennes, France
[11]Service de Réanimation Médicale, Normandie Univ, Unirouen, UPRES EA-3830, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, Rouen, France
[12]Médecine Intensive Réanimation, CHU de Nice, Nice, France
[13]Service de Réanimation, Centre hospitalier de Béthune, Beuvry, France
[14]Medical Intensive Care Unit, Research Center EA3920, University of Franche-Comté, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France
[15]Service de Médecine Intensive-Réanimation, INSERM U1231, Equipe Lipness, Université Bourgogne-Franche-Comté, UMR1231 Lipides, Nutrition, Cancer, équipe Lipness, LipSTIC LabEx, Fondation de coopération scientifique Bourgogne-Franche-Comté, INSERM, CIC 1432, Module Epidémiologie Clinique, Centre d'Investigation Clinique, Module Epidémiologie Clinique/Essais Cliniques, CHU Dijon, Dijon, France
[16]Service de Réanimation, Centre hospitalier Saint Louis, La Rochelle, France
[17]Service de Réanimation, Centre hospitalier Sud-Ile-de France, Melun, France
[18]Medical-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Foch, Suresnes, France
[19]Médecine Intensive et Réanimation, Groupe Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France
[20]Reanimation Polyvalente, Hôpital Saint Joseph Saint Luc, Lyon, France
[21]Centre de Réanimation, Université de Lille, CHU de Lille, Lille, France
[22]Service de Médecine Intensive et Réanimation, Centre Hospitalier Départemental de Vendée, La Roche-sur-Yon, France
[23]Service de Réanimation Polyvalente, CH de Lens, Lens, France
[24]Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency, Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy
[25]Multidisciplinary Intensive Care Unit, Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, School of Medicine, University Pierre and Marie Curie (UPMC), Pitié-Salpétrière Hospital, APHP, Paris, France
[26]Service de Médecine Intensive-Réanimation, Université de Lyon, INSERM 955, Créteil, Hôpital de La Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, Lyon, France
[27]Service de Réanimation, Centre Hospitalier Annecy Genevois, Annecy, France
[28]Medical ICU, Hospital of Chartres, Coudray, France
[29]Medical ICU, CHU d'Angers, Angers, France
[30]INSERM CIC 1402, Biostatistics, Université de Poitiers, Poitiers, France

Contributors RC, J-PF and AWT, in collaboration with SE, FP, NT, MD, GP, CG, DC, JB, AG, CG, JD, DM, GL, J-PQ, AH, SJ, JD, DB, EV, SN, GC, DT, GG, MA, CG, DB, TL, AK, SR and the REVA Network designed the study and wrote the manuscript together. SR provided substantial contributions to the conception and design of the study, and wrote the statistical analysis plan and estimated the sample size with RC. RC, J-PF, SE, FP, NT, MD, GP, CG, DC, JB, AG, CG, JD, DM, GL, J-PQ, AH, SJ, JD, DB, EV, SN, GC, DT, GG, MA, CG, DB, TL, AK, SR, and AWT contributed in drafting the work, revising it critically for important intellectual content and approved the final version of the manuscript. RC, J-PF, SE, FP, NT, MD, GP, CG, DC, JB, AG, CG, JD, DM, GL, J-PQ, AH, SJ, JD, DB, EV, SN, GC, DT, GG, MA, CG, DB, TL, AK, SR, and AWT give their agreement to be accountable for all aspects of the work, and ensure the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding The study was funded by the 'Programme Hospitalier de Recherche Clinique InterRégional 2015' of the French Ministry of Health. The study promoter is the University Hospital of Poitiers, Poitiers, France.

Disclaimer The firm Fisher & Paykel provided the high-flow oxygen therapy equipment and masks for non-invasive ventilation to all the participating centres but has no other involvement in the study.

Competing interests RC reports travel expense coverage to attend scientific meetings from Fisher & Paykel and MSD. JPF reports travel expense coverage to attend scientific meetings and personal fees from Fisher & Paykel and SOS Oxygène. SE reports consulting fees from Aerogen, La diffusion technique française, Baxter, Bayer, lecture fees from Aerogen, Fisher & Paykel, unrestricted research grants / research support from from Fisher & Paykel, Hamilton medical, Aerogen, La diffusion technique française. Chr G reports travel expense coverage to attend scientific meetings, personal fees and logistic support from Fisher & Paykel, Resmed and Lowenstein Medical. AWT reports travel expense coverage to attend scientific meetings and payment for lectures from Fisher & Paykel, Covidien, Maquet-Getinge, General Electric Healthcare. SJ reports personal fees for lectures from Hamilton Medical and Nihon Kohden. GG reports payment for lectures from Getinge, Draeger Medical, Pfizer, Fisher&Paykel, and travel / accommodation/ congress registration support from Biotest and Getinge.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The first version of the study protocol has been approved by the central ethics committee (Ethics Committee Ouest III, Poitiers, France) with the registration number 2016-A00834-47 (23 March 2016).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

REFERENCES

1. Azoulay E, Mokart D, Pène F, *et al*. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique study. *J Clin Oncol* 2013;31:2810–8.
2. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, *et al*. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017;43:1808–19.
3. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, *et al*. Italian group for the evaluation of interventions in intensive care medicine). noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* 2011;39:2232–9.
4. Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, *et al*. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the lung safe database. *Critical Care* 2018;22.
5. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, *et al*. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50.
6. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, *et al*. Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1711–9.
7. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, *et al*. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481–7.
8. Antonelli M, Conti G, Bufi M, *et al*. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. *JAMA* 2000;283:235–41.
9. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, *et al*. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010;36:1666–74.
10. Frat J-P, Ragot S, Girault C, *et al*. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:646–52.
11. Coudroy R, Jamet A, Petua P, *et al*. High-Flow oxygen therapy through a nasal cannula versus noninvasive ventilation versus in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *Ann Intensive Care* 2016;6.
12. Sklar MC, Mohammed A, Orchanian-Cheff A, *et al*. The impact of high-flow nasal oxygen in the immunocompromised critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2018;63:1555–66.
13. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, *et al*. High-Flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2015;41:2008–10.
14. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, *et al*. High-Flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185–96.
15. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, *et al*. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 2016;44:282–90.
16. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, *et al*. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation Strategy*. *Crit Care Med* 2018;46:208–15.
17. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438–42.
18. Briel M, Meade M, Mercat A, *et al*. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010;303:865–73.
19. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, *et al*. High positive end-expiratory pressure renders spontaneous effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1285–96.
20. Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. High-Flow nasal cannula oxygen in respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;373.
21. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:361–70.
22. Ards definition Task force, Ranieri VM, Rubenfeld Gd, thompson Bt, Ferguson Nd, Caldwell E, FAN E, Camporota L, Slutsky as. acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
23. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, *et al*. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58:e44–100.
24. SPLF. Conference de consensus commune 2006 VNI. Available: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/12/2006_10_12_conference_de_consensus_commune_ventilation_non_invasive_resume.pdf [Accessed 11 Oct 2018].
25. Coudroy R, Hoppe MA, Robert R, *et al*. Influence of the noninvasive ventilation protocol on Intubations rates in patients with de novo acute respiratory failure: a systematic review of randomized trials. *Ann Intensive Care* 2019;9(Suppl 1).
26. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, *et al*. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452–60.
27. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, *et al*. Non-Invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012;38:458–66.
28. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, *et al*. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015;41:623–32.
29. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, *et al*. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure. *JAMA* 2018;320.
30. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al*. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–56.
31. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, *et al*. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2016;6:102.
32. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, *et al*. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1038–46.
33. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, *et al*. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2016;315:2435–41.
34. Terzi N, Darmon M, Reignier J, *et al*. Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2017;21.
35. Bellani G, Laffey JG, Pham T, *et al*. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. insights from the lung safe study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:67–77.
36. Slutsky AS, Ranieri VM, injury V-inducedlung. Ventilator-Induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;369:2126–36.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-029798 on 10 August 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on October 26, 2019 by guest. Protected by copyright.

Discussion

Nous avons donc conduit une étude prospective randomisée multicentrique comparant 2 stratégies d'oxygénation optimisées chez 300 patients immunodéprimés atteints d'insuffisance respiratoire aiguë. Le monitoring des données recueillies est actuellement en cours et les premiers résultats seront disponibles au premier trimestre 2020.

Définition de l'insuffisance respiratoire aiguë

Comparaison avec les données de la littérature

Dans notre projet, l'insuffisance respiratoire aiguë *de novo* était définie par une fréquence respiratoire ≥ 25/min et un PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg. Dans notre revue systématique de la littérature chez les patients traités par VNI, il n'existait pas de définition consensuelle de l'insuffisance respiratoire aiguë de novo.[108] En effet, la fréquence respiratoire minimale requise pour inclure les patients variait entre 23 et 36 /min.[124,125] Cependant, dans toutes les études sauf une,[55] la fréquence respiratoire moyenne mesurée à la randomisation était supérieure à 30/min. De même, le PaO_2/FiO_2 requis à l'inclusion était très variable. Alors que les patients étaient inclus si le PaO_2/FiO_2 était < 120 mm Hg dans une étude,[78] une autre étude n'incluait que des patients dont le PaO_2/FiO_2 était compris entre 200 et 300 mm Hg.[80] En revanche, dans toutes les études analysées, le PaO_2/FiO_2 à l'inclusion était ≤ 300 mm Hg. Enfin, seules 3 des 14 études analysées n'incluaient que des patients avec des infiltrats pulmonaires à l'imagerie thoracique.[40,79,80]

Cette hétérogénéité des critères définissant l'insuffisance respiratoire aiguë soulève 3 questions : 1) celle de la nécessité de l'admission plus précoce en Réanimation des patients immunodéprimés avec une fréquence respiratoire basse et un PaO_2/FiO_2 élevé, 2) celle de la mesure du PaO_2/FiO_2 sous oxygène, et 3) celle de l'influence des infiltrats radiologiques sur le pronostic des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë.

Admission précoce en Réanimation des patients immunodéprimés

Les experts dans le domaine prônent une admission précoce en Réanimation des patients immunodéprimés dans le but de diminuer leur mortalité.[126–128] Dans une étude prospective monocentrique analysant le pronostic de 206 patients immunodéprimés proposés pour une admission en Réanimation, la survie des 105 patients admis était de 46%, celle de ceux jugés trop sévères pour

être admis de 74%, et celle de ceux jugés pas assez sévères pour être admis de 21%.[129] Parmi cette dernière catégorie de patients, 13 patients étaient finalement admis dans un second temps et avaient une mortalité de 62%. Or, tous les patients étaient admis en Réanimation s'ils avaient un cancer et au moins une défaillance vitale.[129] Par conséquent, parmi les patients jugés pas assez sévères lors de la première sollicitation, ceux qui étaient admis secondairement en Réanimation s'étaient vraisemblablement dégradés dans l'intervalle malgré la prise en charge initiale, et avaient donc une maladie plus sévère que ceux qui s'étaient améliorés sans le recours à la Réanimation. De plus, la différence de mortalité entre ceux admis d'emblée et ceux admis secondairement n'est pas différente statistiquement ($p = 0.43$ selon le test du χ^2). Dans une étude rétrospective réalisée chez 199 patients, un délai > 90 minutes entre la survenue de critères cliniques prédéfinis et l'admission en Réanimation était indépendamment associé à la mortalité.[130] Cependant les critères respiratoires retenus pour une admission en Réanimation étaient une fréquence respiratoire ≥ 30/min ou une SpO_2 < 90% durant plus de 5 minutes malgré l'introduction d'oxygène et témoignaient d'une sévérité importante.[130] Dans une autre étude réalisée chez 219 patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë, un délai entre le début des symptômes respiratoires et l'admission en Réanimation supérieur à 2 jours était associé à la mortalité, indépendamment d'un score de défaillances d'organes.[131] En raison de la nature rétrospective de l'analyse, une admission en Réanimation au-delà de 2 jours après le début des symptômes respiratoires pouvait être expliquée par un échec des traitements entrepris dans les services de médecine, témoignant ainsi d'une pathologie respiratoire plus sévère. De plus, le PaO_2/FiO_2 était la seule variable respiratoire prise en compte par ce score de défaillances d'organes qui n'incluait pas la fréquence respiratoire ni le débit d'oxygène.[132]

Ainsi, les études justifiant une admission précoce en Réanimation des patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë sans critère de sévérité respiratoire (comme une fréquence respiratoire élevée ou une hypoxémie importante) sont discutables. De plus, le groupe de recherche à l'origine de ces recommandations n'a pas mis en évidence de bénéfice à réaliser des examens diagnostiques invasifs,[115] ou à débuter des techniques d'oxygénation spécifiques à la Réanimation (VNI ou OHD), remettant en question l'utilité même du transfert en Réanimation. Par conséquent, l'inclusion de patients avec une fréquence respiratoire élevée associée à une hypoxémie semblent des critères raisonnables au vu des données de la littérature.

Estimation de la FiO_2 sous oxygénothérapie

Le PaO_2/FiO_2 est probablement l'indice d'oxygénation le plus simple à calculer.[133] Il est utilisé en ventilation mécanique (invasive ou non invasive) comme critère d'inclusion dans les études,[65–68,101,102] pour stratifier la sévérité respiratoire des patients[86,132,134] et initier les thérapeutiques,[32] ou comme indice pronostique.[24,33] Chez les patients en ventilation spontanée avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*, il est fréquemment utilisé comme critère d'inclusion (12 des 14 études inclues dans notre revue systématique de la littérature).[108]

Avec les anomalies ventilation/perfusion, son principal déterminant est la FiO_2.[135] Cependant en ventilation spontanée, la FiO_2 délivrée au masque à oxygène est variable, comme démontré il y a plus de 50 ans chez des volontaires sans pathologie respiratoire aiguë.[20] Une étude sur banc a suggéré que les volumes courants et la fréquence respiratoire influençaient la FiO_2.[136] En ligne avec ces résultats, nous avons rapporté une corrélation entre la FiO_2 et la taille du patient (et par conséquent le volume courant), la fréquence respiratoire, et la $PaCO_2$ (la conséquence gazométrique de la ventilation alvéolaire) chez des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë.[116]

Il existe différentes méthodes pour estimer la FiO_2 sous oxygénothérapie standard aux lunettes[103] ou au masque.[56,57] Lors de notre comparaison des différentes méthodes pour estimer la FiO_2 délivrée au masque à oxygène, nous avons trouvé que la table de conversion surestimait plus fréquemment la FiO_2 mesurée que la « 3% formula ».[116] Par conséquent, l'utilisation la table pour estimer la FiO_2 sous-estimait le PaO_2/FiO_2 et donc amplifiait artificiellement la sévérité respiratoire des patients, en comparaison à la « 3% formula ». L'absence quasi systématique de la méthode permettant d'estimer la FiO_2 dans les études incluant des patients hypoxémiques en ventilation spontanée rend difficile la comparaison de leurs résultats. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure de modéliser la FiO_2 mesurée plus précisément que la « 3% formula ». Afin d'avoir une vision plus objective de la sévérité des patients inclus, le renseignement du débit d'oxygène ainsi que l'utilisation de la « 3% formula » pour calculer le PaO_2/FiO_2 semblent indispensables.

Les infiltrats radiologiques

Bien que cette donnée soit un critère obligatoire dans la définition de Berlin du SDRA,[24] l'existence d'infiltrats à la radiographie thoracique était peu utilisée comme critère d'inclusion selon notre revue de la littérature.[108] Cependant, l'interprétation de la radiographie thoracique est difficile, et a conduit le groupe d'experts de l'*ARDS Task Force* à classer les radiographies thoraciques en compatibles,

équivoques ou incompatibles avec le diagnostic de SDRA.[137] Malgré un entrainement à reconnaître cette classification chez 286 Réanimateurs, les radiographies n'étaient classées correctement que dans 55% des cas seulement.[138] De même, le taux de concordance inter-observateurs entre Radiologues et Réanimateurs pour l'identification du SDRA selon la radiographie thoracique était léger.[139] Le scanner thoracique est également proposé dans les critères diagnostiques du SDRA selon la définition de Berlin.[24] Dans une étude prospective multicentrique portant sur 329 patients en ventilation spontanée consultant aux Urgences pour une suspicion de pneumopathie, 33% des 120 patients qui n'avaient pas d'infiltrat à la radiographie thoracique avaient des infiltrats pulmonaires au scanner.[140] Toutefois l'apport du scanner thoracique en comparaison à la radiographie thoracique dans le diagnostic du SDRA n'a pas été évalué. De plus, l'intérêt de diagnostiquer un SDRA chez les patients traités par VNI est discutable car l'existence d'opacités bilatérales à l'imagerie thoracique n'était pas associée à une augmentation du risque d'intubation ou de mortalité dans une de nos études.[111]

Le groupe OHD

Les patients randomisés dans le groupe interventionnel étaient traités par OHD. Dans une étude récente (HIGH) incluant 774 patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë, les taux d'intubation et de mortalité n'étaient différents entre ceux traités par oxygénothérapie standard et ceux traités par OHD malgré une réduction de la fréquence respiratoire et une amélioration de l'oxygénation chez les patients traités par OHD.[107] Comme discuté précédemment, la méthode d'estimation de la FiO_2 n'était pas précisée et pourrait biaiser l'estimation de la sévérité des patients.[116] Les patients de l'étude HIGH avaient une atteinte respiratoire plus sévère que ceux de l'étude IVNICTUS comme suggéré par une fréquence respiratoire à la randomisation supérieure (33/min *vs.* 26/min, respectivement) et des taux de mortalité en Réanimation, à J28 et à l'hôpital supérieurs de 10% à ceux de l'étude IVNICTUS.[55,107] Cependant, le taux d'intubation dans le bras oxygénothérapie standard de HIGH n'était pas plus élevé que celui du bras oxygénothérapie de l'étude IVNICTUS.[55,107] Ce résultat est probablement expliqué par le grand nombre de patients décédés sans avoir été intubés suite à une décision de non-intubation dans l'étude HIGH par rapport à l'étude IVNICTUS (40% vs. 20%),[55,107] et rend difficile l'interprétation des résultats. De plus, les débits d'OHD tolérés par les patients n'étant pas précisés dans l'étude HIGH, il est impossible de savoir si son utilisation était optimale ou non. Dans notre projet, nous avons pris de parti de débuter

l'OHD à 60 L/min car ce débit permettait d'obtenir le recrutement alvéolaire le plus important dans une étude physiologique.[113] De plus, les patients avec une décision de non-intubation à l'admission en Réanimation n'étaient pas inclus dans notre étude afin de pouvoir interpréter avec le moins de biais possible les taux d'intubation et de mortalité. Par ailleurs, les réglages de chaque stratégie d'oxygénation et la proportion des patients traités selon le protocole de l'étude seront précisés dans les résultats. Enfin, le sevrage de chaque technique d'oxygénation était prédéterminé, de manière à éviter de prolonger inutilement les stratégies d'oxygénation étudiées.[141]

Le groupe VNI

Bien que les bénéfices de la VNI aient été récemment remis en cause, le bras contrôle de notre projet associait VNI et OHD. En effet dans l'étude IVNICTUS, la VNI n'était pas associée à une réduction des taux d'intubation ou de mortalité chez les patients immunodéprimés en comparaison à l'oxygénothérapie.[55] Par ailleurs dans l'étude FLORALI, elle était associée à une augmentation du risque de mortalité en comparaison à l'oxygénothérapie standard ou l'OHD.[57]

Les réglages de la VNI

Ces effets délétères de la VNI pourraient être expliqués par de grands efforts inspiratoires observés chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë, qui entrainent de grandes variations respiratoires de la pression transpulmonaire et génèrent de grands volumes courants, eux-mêmes responsables d'une aggravation des lésions pulmonaires.[142] Dans une étude prospective monocentrique chez 62 patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* traités par VNI, les volumes courants étaient relevés au début et à la fin de chaque séance et moyennés durant toute la durée du traitement par VNI.[109] En analyse multivariée, un volume courant supérieur à 9 mL/kg de poids prédit était indépendamment associé à une augmentation du risque d'intubation.[109] De même, l'analyse des facteurs de risque d'intubation des patients inclus dans l'étude FLORALI identifiait un volume courant supérieur à 9.5 mL/kg de poids prédit comme facteur indépendamment associé à l'intubation chez les patients traités par VNI.[110] Or dans le protocole l'étude FLORALI, l'objectif de volume courant était de 7 à 10 mL/kg.[57] Par conséquent, le volume courant moyen de 9.2 ± 3.0 ml/kg de poids prédit était en ligne avec le protocole chez la majorité des patients. Nous avons donc tenté d'optimiser la VNI dans notre projet en ciblant un volume courant plus bas entre 6 et 8 mL/kg.[141] Malgré avoir ciblé un volume courant entre 6 et 8 mL/kg de poids prédit, les volumes courants relevés

dans l'étude de Carteaux et collaborateurs étaient en médiane de 9.8 mL/kg de poids prédit (8.1-11.1) et seulement 23% des patients avaient un volume courant ≤ 8 mL/kg de poids prédit.[109] Or dans cette étude la PEP était réglée à 5 cm H_2O.[109] Selon un modèle animal, confirmé chez des patients avec un SDRA traités par ventilation mécanique invasive, il est possible de diminuer les efforts respiratoires en augmentant la PEP.[143] Il semble raisonnable d'extrapoler qu'une réduction des efforts respiratoires entrainerait une diminution des volumes courants chez des patients ventilés par VNI. Ceci pourrait participer à expliquer les résultats de notre revue systématique de la littérature selon laquelle les patients traités par VNI avec une PEP élevée avaient un risque d'intubation diminué par rapport à ceux traités avec une PEP plus basse.[108] Malheureusement, cette hypothèse ne peut pas être confirmée car les volumes courants sous VNI n'étaient rapportés que dans 2 des 14 études analysées.[108] Par ailleurs, l'utilisation d'une PEP élevée (10 cm H_2O) était associée à une meilleure oxygénation qu'une PEP de 5 cm H_2O dans un étude physiologique chez des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*. Ainsi, nous avons fait le choix d'une PEP élevée ≥ 8 cm H_2O dans le groupe VNI afin de combiner une meilleure oxygénation et des volumes courants plus petits et donc moins délétères qu'une PEP plus basse.

La durée quotidienne de VNI

Les premières études chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë *de novo* réalisées à la fin des années 90 utilisaient la VNI de manière continue jusqu'à amélioration clinique.[36,144] Par conséquent, l'utilisation continue de la VNI dans cette indication était préconisée par un groupe d'experts.[71] L'intolérance à la VNI est un évènement fréquent qui survient dans 20 à 25% des cas.[87,145] Elle est associée de manière indépendante à une augmentation du risque d'échec de la VNI.[14] Dans une cohorte prospective de 961 patients traités par VNI dont 304 avaient une insuffisance respiratoire aiguë *de novo*, le délai médian de survenue d'une intolérance était de 2.4h, pouvant ainsi justifier de la réalisation de courtes séances de VNI.[146] Cependant, la réalisation de VNI intermittente expose au risque théorique de dérecrutement alvéolaire lors des interruptions de VNI, bien que ses conséquences physiologiques et cliniques n'aient jamais été démontrées. De plus, il est important de noter que dans les protocoles initiaux de VNI dite continue, il existait des interruptions quotidiennes de VNI entre 15 minutes et 1 heure.[36,144] La faible durée quotidienne de VNI (8h) dans les études FLORALI[57] et IVNICTUS[55] a fait l'objet de critiques par des experts suggérant qu'une administration plus intensive de la VNI aurait probablement montré un bénéfice de la VNI.[60,61] Cependant dans notre

revue de la littérature, nous n'avons pas observé de différence entre les taux d'intubation des études réalisant la VNI de manière continue ou intermittente.[108] Afin de surmonter cette limite, nous avons décidé de réaliser une première séance de VNI prolongée (au minimum 4h et jusqu'à amélioration clinique, et plus de 12h par 24h dans les 48 premières heures de traitement).[141]

L'interface pour réaliser la VNI

Dans une étude randomisée portant sur 83 patients avec un SDRA dont 42 (51%) étaient immunodéprimés, l'utilisation d'un casque pour réaliser la VNI était associée à une réduction des taux d'intubation et de mortalité en comparaison avec un masque facial.[74] Nous n'avons pas choisi d'utiliser de casque dans notre projet pour les raisons suivantes. Tout d'abord, l'interface utilisée était nouvelle et les auteurs reconnaissaient qu'un entraînement des équipes médicales et paramédicales était indispensable (la ventilation est supervisée par les inhalothérapeutes aux États-Unis) et que les résultats s'amélioraient avec l'expérience.[74] Ensuite, les réglages de la VNI étaient différents entre les 2 groupes avec des niveaux de PEP supérieurs chez les patients traités avec le casque par rapport au masque facial.[74] Or nous avons observé une influence du niveau de PEP sur le taux d'intubation dans notre revue de la littérature.[108] Par conséquent, il était difficile de distinguer les effets de l'interface de ceux de la PEP. Enfin, les patients étaient randomisés s'ils restaient hypoxémiques après 8h de VNI au masque facial.[74] Or parmi les 740 patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique évalués, 456 (62%) étaient exclus car traités par VNI depuis moins de 8h. Étant donné la faible probabilité de résolution du SDRA dans les 8h suivant l'initiation du traitement par VNI, les taux d'intubation rapportés dans cette étude (39%) sont probablement largement sous-estimés. Cependant, le type d'interface utilisé était laisse libre dans notre projet et cette donnée était collectée. Une analyse de sous-groupe sera menée selon le nombre de patients recevant de la VNI avec un casque.[141]

L'administration d'oxygène entre les séances de VNI

Dans notre projet, les patients recevaient de l'OHD durant les interruptions de VNI. L'OHD génère une pression positive dans le nasopharynx,[94–96] dont la valeur peut atteindre 7 cm H_2O bouche fermée.[114] Une partie de cette pression nasopharyngée est probablement transmise au niveau alvéolaire comme en témoigne l'augmentation du volume pulmonaire de fin d'expiration estimé par tomographie par impédance électrique lors de l'augmentation du débit d'OHD,[113] minimisant ainsi le dérecrutement

alvéolaire théorique lors des interruptions de VNI. De plus, en ne modifiant qu'un seul paramètre du traitement entre les 2 groupes, l'interprétation des effets de la VNI, qu'ils soient bénéfiques ou délétères serait plus aisée. Enfin, à notre connaissance, il n'existait pas d'étude montrant de différence de pronostic entre les patients traités par oxygénothérapie standard ou OHD entre les séances de VNI.[104,112,122]

Perspectives

Recommandations sur l'utilisation de la VNI

Il est possible que les futures recommandations sur la VNI chez les patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë soient influencées par les résultats de notre étude.

Si l'étude est en faveur d'un bénéfice de la VNI par rapport à l'OHD, il est probable que le grade des recommandations sur l'utilisation de la VNI passe d'un niveau modéré à un niveau élevé dans cette indication. En effet, malgré les résultats négatifs de l'étude IVNICTUS, la VNI restait associée à une diminution des taux d'intubation et de mortalité en comparaison à l'oxygénothérapie lors de l'analyse groupée des études randomisées dans les recommandations actuelles.[15]

Si l'étude n'est pas en faveur de l'utilisation de la VNI, il est possible que les recommandations se prononcent contre la réalisation de la VNI avec un grade modéré dans cette indication. En effet, s'il n'existe pas de différence entre les 2 groupes, les effectifs combinés des études négatives (IVNICTUS et la nôtre) représenteraient alors 674 des 806 patients (84%) inclus dans l'analyse groupée des recommandations. Par conséquent il est probable que 2 études aient une influence importante sur la taille de l'effet de la VNI sur les risques d'intubation et de mortalité.[15] L'utilisation de l'OHD ou de l'oxygénothérapie standard seraient alors potentiellement recommandés dans cette indication, en raison de l'absence de différence retrouvée entre les deux techniques dans l'étude HIGH et dans une méta-analyse récente.[107,147] Si nos résultats sont en faveur d'un bénéfice de l'OHD par rapport à la VNI, ils seraient en accord avec une méta-analyse récente rapportant une diminution du risque de mortalité chez les patients traités par OHD en comparaison à ceux traités par VNI.[147] Il est alors probable que l'OHD soit alors recommandé en première intention dans cette indication avec un niveau de certitude faible. Dans toutes les situations, une méta-analyse en réseau aura un intérêt afin de tester les effets des 3 stratégies d'oxygénation sur les taux d'intubation et de mortalité des patients immunodéprimés.[148]

Comprendre la cause du décès des patients immunodéprimés

La mortalité des patients intubés reste très élevée malgré les différentes techniques d'oxygénation utilisées.[37,55,59,107] Dans l'étude FLORALI, la cause du décès était un état de choc dans 55% des cas.[57] Or en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, une décision de limitation des thérapeutiques actives est

plus fréquemment prise chez les patients immunodéprimés que chez les immunocompétents.[27] Ainsi, le recueil de cette donnée dans notre projet aura pour but d'identifier les patients chez qui l'intubation a été jugée futile *a posteriori* afin de mieux sélectionner les patients à intuber.

De plus, les données recueillies dans les 72h suivant l'intubation (volume courant, PEP, pression de plateau, radiographie thoracique) permettront de décrire l'évolution de l'hypoxémie chez les patients immunodéprimés intubés après échec de la première stratégie d'oxygénation et de décrire leur mécanique ventilatoire dans le but d'identifier les éléments permettant d'améliorer leur prise en charge. Selon les résultats obtenus, il pourrait être intéressant de comparer la mécanique ventilatoire selon l'existence ou non d'une immunodépression afin d'identifier des particularités chez les patients immunodéprimés dans le but d'améliorer leur survie en personnalisant les réglages du ventilateur.

Conclusion

Au cours des différents travaux effectués, nous avons tout d'abord validé l'hypothèse selon laquelle l'OHD pourrait avoir des effets bénéfiques en comparaison à la VNI chez les patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë au moyen d'une étude pilote rétrospective. Ce travail nous a également permis de calculer les effectifs nécessaires et le taux de recrutement afin de mener une étude prospective. Par la suite, nous avons mené une analyse systématique de la littérature afin de comparer l'efficacité des protocoles utilisés dans les études randomisées précédemment publiées dans le but de concevoir le protocole de VNI le plus efficace. Puis nous avons recherché les facteurs de risque d'échec de la VNI dans une étude post-hoc de deux études prospectives afin de sélectionner les variables respiratoires à surveiller sous VNI. Par ailleurs, nous avons choisi le débit d'OHD optimal et décrit ses mécanismes d'action au moyen d'une étude sur banc et chez des volontaires sains. Enfin, la méthode d'estimation de la FiO_2 la plus fiable a été choisie après avoir comparé celles décrites dans la littérature dans une étude post-hoc de l'étude FLORALI. Ces études préliminaires nous ont permis de conduire une étude prospective randomisée dans 30 centres en France et en Italie dans le but de comparer les effets de l'OHD seule délivrée à 60 L/min à son association à la VNI intensive (administrée au moins 12h par jour avec une pression expiratoire positive d'au moins 8 cm H_2O et un volume courant expiré inférieur à 8 ml/kg de poids prédit) sur la mortalité à 28 jours chez 300 patients immunodéprimés admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë.

Références

1. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. The Lancet. 2001 Jun;357(9270):1777–89.

2. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol. 1994;12:991–1045.

3. Pal SK, Miller MJ, Agarwal N, Chang SM, Chavez-MacGregor M, Cohen E, et al. Clinical Cancer Advances 2019: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019 Jan 31;JCO1802037.

4. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' Blood Cancer J. 2016 Jul;6(7):e441–e441.

5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis. 2014 Feb 1;58(3):e44–100.

6. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol [Internet]. 2019 Sep 27 [cited 2019 Oct 6]; Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2752381

7. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971–2011: a population-based study. The Lancet. 2015 Mar;385(9974):1206–18.

8. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol. 1997 Sep;84(3):223–43.

9. Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2008 à 2017 [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/02-organes/telechargement/TG7.gif

10. Taccone F, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care. 2009;13(1):R15.

11. Bos MMEM, Verburg IWM, Dumaij I, Stouthard J, Nortier JWR, Richel D, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. Cancer Med. 2015 Jul;4(7):966–76.

12. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2810–8.

13. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J. 2003 Nov 16;22(Supplement 47):3s–14s.

14. Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. Intensive Care Med. 2006 Nov;32(11):1756–65.

15. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017 Aug;50(2).

16. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. Intensive Care Med. 2016 Jan;42(1):82–92.

17. Brochard L, Mercat A, Richard J-CM. Ventilation artificielle: de la physiologie à la pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2008.

18. Blodgett AN. The Continuous Inhalation of Oxygen in Cases of Pneumonia Otherwise Fatal, and in Other Diseases. Boston Med Surg J. 1890 Nov 20;123(21):481–5.

19. Haldane JS. THE THERAPEUTIC ADMINISTRATION OF OXYGEN. BMJ. 1917 Feb 10;1(2928):181–3.

20. Catterall M, Kazantzis G, Hodges M. The performance of nasal catheters and a face mask in oxygen therapy. Lancet Lond Engl. 1967 Feb 25;1(7487):415–7.

21. Sim MAB, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated*: Performance of oxygen delivery devices during simulated respiratory failure. Anaesthesia. 2008 Jun 6;63(9):938–40.

22. Bateman NT, Leach RM. ABC of Oxygen: Acute oxygen therapy. BMJ. 1998 Sep 19;317(7161):798–801.

23. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990 Nov 29;323(22):1523–30.

24. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.

25. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Nov 1;172(9):1112–8.

26. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. Am J Respir Crit Care Med. 2017 01;195(1):67–77.

27. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, Cortegiani A, Madotto F, Gregoretti C, Bellani G, Laffey JG, et al. Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database. Crit Care [Internet]. 2018 Dec [cited 2018 Sep 28];22(1). Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-018-2079-9

28. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. Ann Transl Med. 2017 Jul;5(14):297–297.

29. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May;195(9):1207–15.

30. Delorme M, Bouchard P-A, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. Crit Care Med. 2017 Dec;45(12):1981–8.

31. Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2019 May;45(5):563–72.

32. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care

Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May;195(9):1253–63.

33. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):788–800.

34. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States*: Crit Care Med. 2010 Oct;38(10):1947–53.

35. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of Mortality over Time in Patients Receiving Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jul 15;188(2):220–30.

36. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 1998 Aug 13;339(7):429–35.

37. for the Efraim investigators and the Nine-I study group, Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. Intensive Care Med. 2017 Dec;43(12):1808–19.

38. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. Crit Care Med. 2011 Oct;39(10):2232–9.

39. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000 Jan 12;283(2):235–41.

40. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):481–7.

41. VNI au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë [Internet]. SRLF. [cited 2019 Sep 19]. Available from: https://www.srlf.org/referentiels/respiratoire/vni-au-cours-de-linsuffisance-respiratoire-aigue/

42. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2011 Feb 22;183(3):E195-214.

43. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, Fu C-J, Sun F, Ma Y-L, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010 May 4;152(9):590–600.

44. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay É. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure*: Crit Care Med. 2008 Oct;36(10):2766–72.

45. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014 Aug;40(8):1106–14.

46. Ferreira JC, Medeiros P, Rego FM, Caruso P. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: A retrospective cohort study. J Crit Care. 2015 Oct;30(5):1003–7.

47. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada R, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. Crit Care. 2012;16(4):R133.

48. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. J Crit Care. 2017 Apr;38:295–9.

49. Razlaf P, Pabst D, Mohr M, Kessler T, Wiewrodt R, Stelljes M, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis. Respir Med. 2012 Nov;106(11):1509–16.

50. Schnell D, Timsit J-F, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil A-S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. Intensive Care Med. 2014 Apr;40(4):582–91.

51. Amado-Rodríguez L, Bernal T, López-Alonso I, Blázquez-Prieto J, García-Prieto E, Albaiceta GM. Impact of Initial Ventilatory Strategy in Hematological Patients With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med. 2016 Jul;44(7):1406–13.

52. Azoulay É, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The Prognosis of Acute Respiratory Failure in Critically Ill Cancer Patients: Medicine (Baltimore). 2004 Nov;83(6):360–70.

53. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. Chest. 2004 Oct;126(4):1299–306.

54. Rathi NK, Haque SA, Nates R, Kosturakis A, Wang H, Dong W, et al. Noninvasivepositive pressure ventilation vsinvasive mechanical ventilation as first-line therapy for acute hypoxemic respiratory failure in cancer patients. J Crit Care. 2017 Jun;39:56–61.

55. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1711–9.

56. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323.

57. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.

58. Frat J, Coudroy R, Thille A. Noninvasive Ventilation and Outcomes Among Immunocompromised Patients. JAMA. 2016;315:1901–2.

59. Frat J-P, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. Lancet Respir Med. 2016 Aug;4(8):646–52.

60. Navalesi P, Gregoretti C, Antonelli M. Noninvasive Ventilation and Outcomes Among Immunocompromised Patients. JAMA. 2016 May 3;315(17):1902.

61. Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Respiratory Failure. N Engl J Med. 2015;373(14):1374.

62. Activité nationale de greffe de CSH 2017.

63. Le service d'oncologie médicale | Oncologie médicale [Internet]. [cited 2019 Sep 18]. Available from: http://www.chu-poitiers.fr/specialites/oncologie-medicale/les-service-doncologie-medicale/

64. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cited 2019 Sep 18]. Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm#t4

65. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000 May 4;342:1301–8.

66. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2008 Feb 13;299(6):646–55.

67. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):327–36.

68. Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, Hand LE, Lapinsky SE, Stewart TE, et al. A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Respir Care. 2008 Nov;53(11):1441–9.

69. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, Guimaraes HP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 10;318(14):1335–45.

70. Honrubia T, García López FJ, Franco N, Mas M, Guevara M, Daguerre M, et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. Chest. 2005 Dec;128(6):3916–24.

71. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2006 Mar;32(3):361–70.

72. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. Chest. 2012 Aug;142(2):367–76.

73. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient–ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. Intensive Care Med. 2009 May;35(5):840–6.

74. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Jun 14;315(22):2435–41.

75. Xu X-P, Zhang X-C, Hu S-L, Xu J-Y, Xie J-F, Liu S-Q, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2017 Jul;45(7):e727–33.

76. Huang DT, Angus DC, Moss M, Thompson BT, Ferguson ND, Ginde A, et al. Design and Rationale of the Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade Trial for Acute Respiratory Distress Syndrome. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jan;14(1):124–33.

77. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 13;7:CD004104.

78. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Dec 15;168(12):1438–44.

79. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. JAMA. 2000 Nov 8;284(18):2352–60.

80. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. Crit Care Med. 2012 Feb;40(2):455–60.

81. Zhang J, Cao J, Feng J, Wu Q, Chen B-Y. A study of noninvasive positive-pressure mechanical ventilation in the treatment of acute lung injury with a complex critical care ventilator. J Int Med Res. 2014 Jun;42(3):788–98.

82. Lellouche F, L'Her E, Abroug F, Deye N, Rodriguez PO, Rabbat A, et al. Impact of the humidification device on intubation rate during noninvasive ventilation with ICU ventilators: results of a multicenter randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2014 Feb;40(2):211–9.

83. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. Intensive Care Med. 2017 Jan;43(1):29–38.

84. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009 Dec 4;339(jul21 1):b2700–b2700.

85. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. Crit Care. 2013;17(6):R269.

86. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.

87. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):18–25.

88. Stephan F, Barrucand B, Petit P, Rezaiguia-Delclaux S, Medard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2331–9.

89. Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, Cuena R, Gonzalez P, Canabal A, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1565–74.

90. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 5;315(13):1354.

91. Longhini F, Pisani L, Lungu R, Comellini V, Bruni A, Garofalo E, et al. High-Flow Oxygen Therapy After Noninvasive Ventilation Interruption in Patients Recovering From Hypercapnic Acute Respiratory Failure: A Physiological Crossover Trial. Crit Care Med. 2019 Jun;47(6):e506–11.

92. Beloncle F, Akoumianaki E, Rittayamai N, Lyazidi A, Brochard L. Accuracy of delivered airway pressure and work of breathing estimation during proportional assist ventilation: a bench study. Ann Intensive Care [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Sep 24];6(1). Available from: http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0131-y

93. Volsko TA, Hoffman J, Conger A, Chatburn RL. The Effect of Targeting Scheme on Tidal Volume Delivery During Volume Control Mechanical Ventilation. Respir Care. 2012 Aug 1;57(8):1297–304.

94. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. Br J Anaesth. 2009 Dec;103(6):886–90.

95. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. Respir Care. 2011 Aug;56(8):1151–5.

96. Parke RL, McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. Respir Care. 2013 Oct;58(10):1621–4.

97. Vivier E, Mekontso Dessap A, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW, et al. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2012 May;38(5):796–803.

98. Ishida H, Suehiro T, Kurozumi C, Ono K, Watanabe S. Correlation Between Abdominal Muscle Thickness and Maximal Expiratory Pressure. J Ultrasound Med. 2015 Nov;34(11):2001–5.

99. Coudroy R, Frat J-P, Boissier F, Contou D, Robert R, Thille AW. Early Identification of Acute Respiratory Distress Syndrome in the Absence of Positive Pressure Ventilation: Implications for Revision of the Berlin Criteria for Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med. 2018 Apr;46(4):540–6.

100. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010 Mar 3;303:865–73.

101. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107–16.

102. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 6;368:2159–68.

103. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. Respir Care. 2005 May;50(5):604–9.

104. Coudroy R, Jamet A, Petua P, Robert R, Frat J-P, Thille AW. High-flow oxygen therapy through a nasal cannula versus noninvasive ventilation versus in immunocompromised patients with acute respiratory failure. Ann Intensive Care. 2016;6(1):45.

105. Mansournia MA, Higgins JPT, Sterne JAC, Hernán MA. Biases in Randomized Trials: A Conversation Between Trialists and Epidemiologists. Epidemiology. 2017 Jan;28(1):54–9.

106. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. JAMA Oncol. 2015 Nov 1;1(8):1078.

107. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 27;320(20):2099.

108. Coudroy R, Hoppe MA, Robert R, Frat J-P, Thille AW. Influence of the noninvasive ventilation protocol on intubations rates in patients with de novo acute respiratory failure: a systematic review of randomized trials. Respir Care. 2019;accepted for publication.

109. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. Crit Care Med. 2016 Feb;44(2):282–90.

110. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, Constantin J-M, Girault C, Prat G, et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. Crit Care Med. 2018 Feb;46(2):208–15.

111. Coudroy R, Pham T, Boissier F, Robert R, Frat J-P, Thille AW. Is immunosuppression status a risk factor for noninvasive ventilation failure in patients with acute hypoxemic respiratory failure? A post hoc matched analysis. Ann Intensive Care [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Sep 28];9(1). Available from: https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-019-0566-z

112. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pene F, Argaud L, Mayaux J, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Reanimation Onco-Hematologique Study. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):e274–80.

113. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Intensive Care Med. 2017 Oct;43(10):1453–63.

114. Bezerra F, Coudroy R, Philips N, Vieira F, Cavalot G, Pavez N, et al. HIgh flow nasal cannula oxygen therapy: mechanisms driving the physiological effects. In Toronto, Canada; 2019.

115. Azoulay É, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic Strategy for Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure: Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Oct 15;182(8):1038–46.

116. Coudroy R, Thille AW, Drouot X, Diaz V, Meurice J-C, Robert R, et al. How to assess FiO2 delivered under oxygen mask in clinical practice? In Vienna (Austria); 2017.

117. Tinelli V, Cabrini L, Fominskiy E, Franchini S, Ferrante L, Ball L, et al. High Flow Nasal Cannula Oxygen vs. Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation in Emergency Department Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Emerg Med. 2019 Sep;57(3):322–8.

118. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci. 2000 Jan;319(1):10–24.

119. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 1995 Sep 28;333(13):817–22.

120. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 5;315(13):1345–53.

121. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):877–87.

122. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun J-P, Faucher M, Blache J-L, et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2015 Nov;41(11):2008–10.

123. Dumas G, Demoule A, Mokart D, Lemiale V, Nseir S, Argaud L, et al. Center effect in intubation risk in critically ill immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure.

Crit Care [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Oct 29];23(1). Available from: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2590-7

124. Belenguer-Muncharaz A., Cubedo-Bort M., Blasco-Asensio D., Mateu-Campos L., Vidal-Tegedor B., Madero-Pérez J., et al. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. Minerva Pneumol. 2017;56(1):1–10.

125. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):807–13.

126. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically Ill hematology patients: Time to think differently. Blood Rev. 2015 Nov;29(6):359–67.

127. De Jong A, Calvet L, Lemiale V, Demoule A, Mokart D, Darmon M, et al. The challenge of avoiding intubation in immunocompromised patients with acute respiratory failure. Expert Rev Respir Med. 2018 Oct 3;12(10):867–80.

128. Moreau A-S, Peyrony O, Lemiale V, Zafrani L, Azoulay E. Acute Respiratory Failure in Patients with Hematologic Malignancies. Clin Chest Med. 2017 Jun;38(2):355–62.

129. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of Cancer Patients Considered for Intensive Care Unit Admission: A Hospital-Wide Prospective Study. J Clin Oncol. 2005 Jul;23(19):4406–13.

130. Song J-U, Suh GY, Park HY, Lim SY, Han SG, Kang YR, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. Intensive Care Med. 2012 Sep;38(9):1505–13.

131. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. Leuk Lymphoma. 2013 Aug;54(8):1724–9.

132. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA. 1996 Sep 11;276(10):802–10.

133. Gould MK, Ruoss SJ, Rizk NW, Doyle RL, Raffin TA. Indices of hypoxemia in patients with acute respiratory distress syndrome: reliability, validity, and clinical usefulness. Crit Care Med. 1997 Jan;25(1):6–8.

134. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707–10.

135. Gowda MS, Klocke RA. Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 1997 Jan;25(1):41–5.

136. Goldstein RS, Young J, Rebuck AS. Effect of breathing pattern on oxygen concentration received from standard face masks. Lancet Lond Engl. 1982 Nov 27;2(8309):1188–90.

137. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1573–82.

138. for the China Critical Care Clinical Trial Group (CCCCTG), Peng J-M, Qian C-Y, Yu X-Y, Zhao M-Y, Li S-S, et al. Does training improve diagnostic accuracy and inter-rater agreement in applying the Berlin radiographic definition of acute respiratory distress syndrome? A multicenter prospective study. Crit Care [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Oct 14];21(1). Available from: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1606-4

139. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, Ayyappan AP. Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. J Crit Care. 2013 Aug;28(4):352–7.

140. Claessens Y-E, Debray M-P, Tubach F, Brun A-L, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):974–82.

141. Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, Pène F, Terzi N, Decavèle M, et al. High-flow nasal oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation in immunocompromised patients admitted to ICU for acute hypoxemic respiratory failure: the randomised multicentre controlled FLORALI-IM protocol. BMJ Open. 2019 Aug;9(8):e029798.

142. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 15;195(4):438–42.

143. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. Am J Respir Crit Care Med. 2018 May 15;197(10):1285–96.

144. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. Chest. 1995 Mar;107(3):761–8.

145. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L, SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Mar;163(4):874–80.

146. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. Respir Care. 2016 Mar 1;61(3):277–84.

147. Sklar MC, Mohammed A, Orchanian-Cheff A, Del Sorbo L, Mehta S, Munshi L. The Impact of High-Flow Nasal Oxygen in the Immunocompromised Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. Respir Care. 2018 Dec;63(12):1555–66.

148. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA. Demystifying trial networks and network meta-analysis. BMJ. 2013 May 14;346(may14 2):f2914–f2914.

Annexes

Annexe 1. Protocole de VNI de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil

Patient's sticker	**NIV Day___** **DATE**___/___/___	**Physician :** _____ **Nurse day :** _____ **night :** _____

- **Indication(s):** ❒ COPD ❒ CPE ❒ Obstructive Sleep Apnea ❒ Post-Extubation ❒ Pneumonia/ARDS ❒ Obesity/hypoventilation ❒ Other_____
- **Humidification :** Heated humidifier (Heat and moisture exchanger with Helmet)
- **NIV initiation** (1st session and/or 1st session after extubation) **:**

  ❒ YES Duration: _____h Arterial Blood Gas (ABG) under NIV H+1 ☒

  ❒ NO
- **Other sessions :**

  Minimal number of sessions/day: ___ (6 max) Minimal number of hours/day:____

  Sessions between 0 and 6h: ❒ YES continuously? YES ❒ NO ❒

  ❒ NO
- **Ventilatory mode:** ❒ PSV using NIV mode (Evita 4, XL or Engström)

  Targeted expiratory V_T between : l__l l__l l__l ml and l__l l__l l__l ml

  Minimal PS level: l__l l__l cm H_2O

  ❒ BIPAP: high pressure l__l l__l cm H_2O Ti l__l,l__l s RR l__l l__l /min

  ❒ ACV: V_T l__l l__l l__l ml RR l__l l__l /min Inspiratory Flow : 40L/min
- **Objectives :** **SpO_2** : ❒ 88-92% ❒ 92-96% ❒ 96%-100%

  PEEP l__l l__l **cm H_2O**
- **Settings at initiation of each session**

All modes	
FiO2	30% if O_2 < 3l/ min 50% if O_2 3-10 l/ min 100% if O_2 > 10 l/ min

PS mode	
PS level	8 cmH2O
PEEP	0 cmH2O
Insp. Trigger	3 L/ min
Max inspiratory. time	1 sec
Delay Apnea	45 sec

- **ABG:** ❒ At 8 a.m. ❒ under NIV ❒ without NIV (>30 min after the last session)

  ❒ Others : _____
- **Changes during the day:**

Name/ hour	Prescription

Before each NIV session:

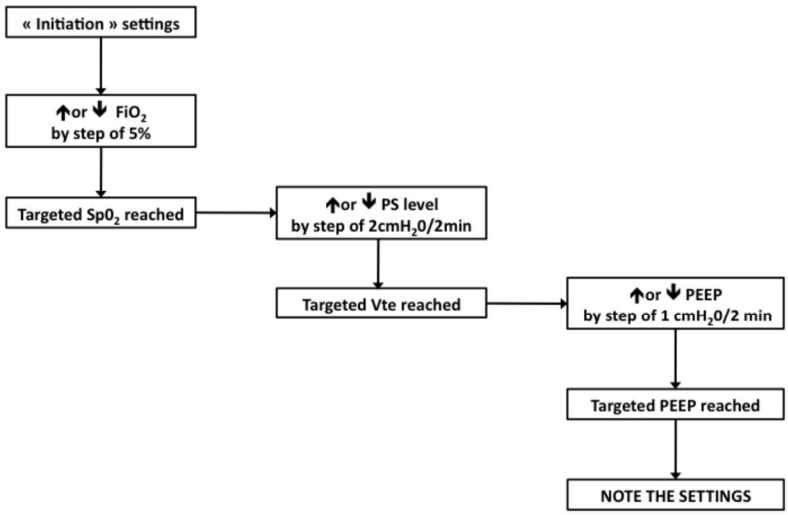
- Explain to the patient the course of the session
- Apply an artificial skin (Comfeel®) over the bridge of the nose to avoid nasal ulceration
- Check that heated humidifier is "on" in "NIV mode"
- Adjust the ventilator settings in accordance with those indicated on the first page
- Evaluate the potential risks before NIV session

Risky NIV session: when one of the four criteria is present before NIV session, there is a high risk of intubation and/or cardiac arrest. In this case, the patient must be transferred from the intermediate care unit to the ICU.

Monitoring codes

Tolerance:	0 (poor)	1 (bad)	2 (acceptable)	3 (excellent)
Leaks:	0 (none)	1 (few)	2 (many)	3 (major)

Settings adjustment:



What to do in case of leaks in PS mode?

1. Adjust mask
2. Reduce PEEP at 2 cmH_2O
3. Reduce PS level by step of 2 cmH_2O until the minimal expiratory volume is reached
4. Change the mask
5. Switch to BIPAP mode with:
    a. Inspiratory time 1 second
    b. Respiratory rate 10/min
    c. Start with a high pressure of 8 cm H_2O and gradually increase by step of 2cmH_2O to reach the targeted expiratory V_T

Session n°

Evaluation of risks before NIV session

RASS < -2: YES ❒/NO ❒

Abundant secretions: YES ❒/NO ❒

O_2>10L/min: YES ❒/NO ❒

Nor/epinephrine : YES ❒/NO ❒

Session n°

Evaluation of risks before NIV session

RASS < -2: YES ❒/NO ❒

Abundant secretions: YES ❒/NO ❒

O_2>10L/min: YES ❒/NO ❒

Nor/epinephrine : YES ❒/NO ❒

Session n°

Evaluation of risks before NIV session

RASS < -2: YES ❒/NO ❒

Abundant secretions: YES ❒/NO ❒

O_2>10L/min: YES ❒/NO ❒

Nor/epinephrine : YES ❒/NO ❒

Monitoring:

Hour	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__	__H__
RASS												
BP												
HR												
RR												
SpO_2												
FiO_2												
PS level												
PEEP level												
V_T expiratory												
V_E (L/min)												
Tolerance	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3
Leaks	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3	0-1-2-3

NIV tolerance:

Duration of the session: _____

Premature NIV disconnection for intolerance:

NO ❒ YES ❒

Hypoxemia after NIV disconnection:

NO ❒ YES ❒ with SpO_2: I__I__I %

Tested masks:

The best: _____

The worst: _____

Why? Leaks YES ❒ NO ❒

Pain YES ❒ NO ❒

NIV tolerance:

Duration of the session: _____

Premature NIV disconnection for intolerance:

NO ❒ YES ❒

Hypoxemia after NIV disconnection:

NO ❒ YES ❒ with SpO_2: I__I__I %

Tested masks:

The best: _____

The worst: _____

Why? Leaks YES ❒ NO ❒

Pain YES ❒ NO ❒

NIV tolerance:

Duration of the session: _____

Premature NIV disconnection for intolerance:

NO ❒ YES ❒

Hypoxemia after NIV disconnection:

NO ❒ YES ❒ with SpO_2: I__I__I %

Tested masks:

The best: _____

The worst: _____

Why? Leaks YES ❒ NO ❒

Pain YES ❒ NO ❒

Annexe 2. Courbe d'inclusion des patients dans le projet

