

Y a-t-il une place pour l'oxygénothérapie nasale à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë ? Oui

Is there any place for high flow oxygen therapy in hypoxemic acute respiratory failure? Yes

J.-P. Frat · R. Coudroy · A.W. Thille

© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Reçu le 5 septembre 2017 ; accepté le 15 décembre 2017

Résumé : L'oxygénothérapie à haut débit nasale (OHD) est une technique récente qui permet de délivrer un mélange gazeux humidifié et réchauffé à un haut débit via de larges canules nasales. L'OHD est d'utilisation plus simple que la ventilation non invasive (VNI), plus efficace que l'oxygénothérapie standard et apparaît comme une alternative intéressante dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique. L'OHD est mieux tolérée que la VNI, permet d'administrer une fraction inspirée en oxygène élevée, de générer un faible niveau de pression positive et de rincer l'espace mort dans les voies aériennes supérieures, ce qui améliore la mécanique ventilatoire et diminue la charge du travail des muscles inspiratoires. Une étude multicentrique randomisée et contrôlée récente a montré le bénéfice de l'OHD en termes de mortalité chez les patients en IRA hypoxémique comparativement à la VNI et à l'oxygénothérapie standard. Inversement, les bénéfices de la VNI dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique sont débattus. Malgré l'amélioration de l'oxygénation, la VNI délivrée via un masque peut générer de grands volumes courants et ainsi être responsable de barotraumatisme. Chez les patients immunodéprimés avec une IRA, l'OHD semble également plus bénéfique que la VNI, mais des études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : Oxygénothérapie à haut débit nasale ; Ventilation non invasive ; Insuffisance respiratoire aiguë

J.-P. Frat (✉) · R. Coudroy · A.W. Thille
CHU de Poitiers, réanimation médicale, Poitiers, France ;
Inserm, CIC-1402, équipe 5 ALIVE, Poitiers, France ;
université de Poitiers, faculté de médecine et de pharmacie
de Poitiers, Poitiers, France
e-mail : jean-pierre.frat@chu-poitiers.fr

Abstract: High-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy is a recent technique delivering a high flow of heated and humidified gas through large nasal cannula. HFNC is simpler to use and apply than noninvasive ventilation (NIV), is more efficient than standard oxygen and appears to be a good alternative strategy for hypoxemic acute respiratory failure (ARF). HFNC is better tolerated than NIV, delivers high fraction of inspired oxygen (FiO_2), generates a low level of positive pressure and provides washout of dead space in the upper airways, thereby improving mechanical pulmonary properties and unloading inspiratory muscles during ARF. A recent multicenter randomized controlled trial showed benefits of HFNC concerning mortality in severe patients with hypoxemic ARF. Conversely, in management of patients with hypoxemic ARF, NIV results have been conflicting. Despite improved oxygenation, NIV delivered with face mask may generate high tidal volumes and subsequent ventilator induced lung injury. In immunosuppressed patients with IRA, HFNC seems more beneficial than NIV but future studies are needed to confirm these results.

Keywords: High-flow oxygen therapy; Noninvasive ventilation; Acute respiratory failure

Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (IRA) est caractérisée par un travail important des muscles respiratoires à l'origine des signes cliniques de détresse respiratoire pouvant aboutir à l'épuisement respiratoire avec nécessité d'une intubation trachéale et ventilation invasive. Ainsi, la stratégie d'oxygénation non invasive idéale au cours de l'IRA hypoxémique doit comprendre le traitement

symptomatique de l'hypoxémie, grâce à un apport suffisant d'oxygène, et permettre le soulagement de la charge de travail imposée aux muscles respiratoires. La finalité d'une telle stratégie est d'éviter l'intubation trachéale avec ventilation invasive, la morbidité et la mortalité associées [1]. Cependant, une telle stratégie d'oxygénation non invasive ne doit pas retarder l'intubation et ne pas être à l'origine de l'aggravation des lésions pulmonaires sous-jacentes.

Les dispositifs conventionnels d'oxygénation, tels que le masque à réserve, peuvent connaître des limites dans les formes les plus sévères d'hypoxémie avec signes cliniques de détresse respiratoire aiguë (DRA). En effet, la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) délivrée est limitée, et un inconfort est vite ressenti par les patients, y compris pour des débits d'oxygène peu élevés en raison de l'inhalation d'un mélange gazeux froid et sec [2]. De plus, les efforts inspiratoires au cours de l'IRA pourraient à eux seuls favoriser l'aggravation des lésions pulmonaires sous-jacentes en l'absence d'assistance respiratoire suffisante [3–6]. La ventilation non invasive (VNI) utilisée depuis les années 1990 [7–9] a démontré son efficacité dans l'IRA secondaire à une exacerbation de BPCO [9] ou à un œdème aigu du poumon d'origine cardiogénique [7,10]. Cependant, son bénéfice reste controversé dans l'IRA hypoxémique. La VNI pourrait en effet être délétère par volotraumatisme secondaire aux grands volumes courants favorisés par la pression positive [11,12]. Enfin, l'oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD), initialement développée en pédiatrie, s'est avérée une alternative simple et efficace chez l'adulte au cours de l'IRA hypoxémique [13–16]. Ce système comprend un générateur de débit capable de délivrer jusqu'à 70 l/min d'oxygène, une chambre d'humidification et de réchauffement des gaz, connectée à un circuit délivrant au patient un mélange gazeux à 37 °C de température avec une humidité absolue de 44 mg/l via de larges canules nasales en silicone [17,18]. Les études physiologiques et cliniques montrent qu'il s'agit d'une technique confortable, capable d'administrer des FiO_2 élevées, de générer un faible niveau de pression positive dans les voies aériennes et également un lavage-rinçage de l'espace mort anatomique, grâce au haut débit nasal.

Dans cet article, nous développerons les arguments démontrant que l'OHD est un support ventilatoire non invasif offrant la meilleure alternative par rapport à l'oxygénothérapie standard ou la VNI dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique « de novo ». Nous n'aborderons pas l'IRA survenant dans la période postextubation.

OHD mieux qu'oxygénothérapie conventionnelle

Amélioration de l'oxygénation

L'IRA hypoxémique se caractérise par la survenue aiguë d'une hypoxémie sévère ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) se

traduisant cliniquement par une DRA. Cette dernière résulte de la stimulation importante de la commande centrale respiratoire ou *respiratory drive* responsable de l'augmentation du travail des muscles respiratoires et notamment inspiratoires. L'augmentation du travail inspiratoire en ventilation spontanée des patients en IRA est à l'origine d'un débit inspiratoire de pointe élevé pouvant atteindre jusqu'à 30–40 l/min en moyenne et dépasser 60 l/min, voire 120 l/min [19]. Par conséquent, l'administration d'une FiO_2 élevée est limitée avec les dispositifs conventionnels d'oxygénation en raison d'une dilution de l'oxygène inhalé avec l'air ambiant. Wettstein et al. [20] ont montré au cours d'une étude physiologique chez des volontaires sains que les lunettes ou canules nasales à oxygène avaient des performances limitées en termes de FiO_2 délivrée. En effet, les FiO_2 mesurées au niveau pharyngé étaient inférieures à 55 % avec des débits d'oxygène usuels (jusqu'à 6 l/min) et chutaient en dessous de 50 % en cas de polypnée [20]. De même, Sim et al. [21] ont montré, chez 12 volontaires sains en ventilation spontanée au repos, que la FiO_2 délivrée ne dépassait pas 70 % avec les dispositifs conventionnels d'oxygénation, tels qu'un masque à réserve, et qu'elle diminuait significativement dans les conditions de DRA (simulée par une contention thoracique). Dans ce même travail, l'OHD permettait de délivrer une FiO_2 plus élevée jusqu'à 90 %, laquelle restait stable dans les conditions de DRA [21]. En effet, les principes de fonctionnement de l'OHD reposent sur le haut débit nasal, l'humidification et le réchauffement des gaz délivrés. Le haut débit nasal permet de couvrir le débit inspiratoire de pointe et de limiter la dilution par l'air ambiant du mélange gazeux inhalé au cours des efforts inspiratoires. Ainsi, il apparaît que les dispositifs classiques d'oxygénation, tels que le masque à réserve, sont limités dans l'apport d'oxygène, alors que l'OHD assure une oxygénation avec une FiO_2 délivrée plus élevée et mieux maîtrisée tout au long du cycle respiratoire.

De plus, l'OHD peut générer un faible niveau de pression positive dans les voies aériennes supérieures. Des études physiologiques ont montré que ce niveau de pression était proportionnel au débit nasal délivré, atteignant 3 cmH₂O pour un débit nasal de 50 l/min et même 11 cmH₂O pour un débit à 100 l/min [22,23]. Luo et al. [24] ont montré dans une étude sur banc, utilisant un modèle de voies aériennes et de poumon en ventilation spontanée, que la compliance pulmonaire influençait également le niveau de pression mesurée dans les voies aériennes supérieures. Ainsi, plus le débit de gaz ou la compliance pulmonaire étaient élevés, plus la pression au niveau des voies aériennes supérieures était importante. Ces auteurs ont également montré que la pression ainsi générée au niveau des voies aériennes supérieures était transmise au niveau de la carène et jusqu'au niveau distal pulmonaire, suggérant par conséquent un effet de pression expiratoire positive (PEP) généré par l'OHD. Dans ce

travail, cet effet PEP s'annulait lors de la respiration bouche ouverte [24], contrairement à ce qui avait été rapporté dans des études physiologiques chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque traités par OHD [23,25,26]. Ces faibles niveaux de pressions positives dans les voies aériennes supérieures génèrent un effet PEP distal qui favoriserait le recrutement alvéolaire et/ou une meilleure répartition du volume courant. Ainsi, des études physiologiques, conduites chez des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque ou en IRA hypoxémique, ont montré en tomographie par impédance électrique que les volumes pulmonaires télé-expiratoires étaient plus importants sous OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard, traduisant ainsi un recrutement alvéolaire par effet PEP de l'OHD [27,28].

En combinant ces effets physiologiques, c'est-à-dire l'apport d'une FiO_2 élevée et l'effet PEP avec recrutement alvéolaire, l'OHD est un dispositif plus efficace que l'oxygénothérapie standard pour améliorer la PaO_2 chez les patients en IRA [15].

Support ventilatoire

L'OHD est également un support ventilatoire, car elle est capable de diminuer le travail respiratoire comparativement à l'oxygénothérapie standard, ce qui pourrait également expliquer ses bénéfices cliniques [14]. L'amélioration des conditions de charge des muscles respiratoires sous OHD résulte de plusieurs mécanismes incluant l'effet lavage-rinçage de l'espace mort [29,30], l'amélioration de la compliance pulmonaire dynamique et la diminution de l'effort inspiratoire [28,31]. Möller et al. [29,30] ont démontré l'effet lavage-rinçage de l'espace mort de l'OHD sur un modèle de voies aériennes puis chez des volontaires trachéotomisés par scintigraphie, en enregistrant l'évolution dans le temps d'un gaz traceur après instauration d'un dispositif d'OHD. L'OHD permettait de rincer l'air expiré des voies aériennes supérieures, de diminuer ainsi l'espace mort et la réinhalation de CO_2 en augmentant parallèlement la concentration en oxygène de manière proportionnelle au débit de gaz et au temps [28]. Ce phénomène serait également présent en deçà du cavum. L'effet lavage-rinçage de l'espace mort augmente la ventilation alvéolaire, diminue ainsi la capnie, ce qui aboutit à la diminution de la demande ventilatoire et du travail respiratoire par le biais de la diminution de la fréquence respiratoire. Par ailleurs, certains auteurs ont montré que le travail respiratoire des patients en IRA diminuait sous OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard au masque, en explorant les variations de pression œsophagienne et en montrant la diminution du temps de dépression œsophagienne (PTP, *pressure time product of oesophageal pressure*) au cours de l'inspiration sous OHD [28,31]. Cette diminution de l'effort inspiratoire serait proportionnelle au débit de gaz délivré sous OHD [31,32].

Dans une autre étude physiologique chez des patients avec une IRA hypoxémique, Mauri et al. [28] ont suggéré que cette diminution du travail respiratoire sous OHD était due à l'amélioration de la compliance pulmonaire dynamique après analyse par tomographie par impédance électrique, en montrant une diminution du pic de débit expiratoire comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle.

En l'absence de support ventilatoire, la stimulation des centres respiratoires due à l'hypoxémie favorise des efforts inspiratoires importants pouvant être à l'origine d'effets délétères via les forces de traction générées, responsables de changements de pressions intrapulmonaires devenant très fortement négatives. Ces phénomènes pourraient se compliquer d'œdème pulmonaire et aggraver les lésions pulmonaires sous-jacentes, notamment en cas d'hyperperméabilité capillaire. Il s'agit du concept de P-SILI pour *Patient Self Inflicted Lung Injury*, développé récemment par Brochard et al. [3,4]. Ce concept repose sur des études animales dans lesquelles l'hyperventilation induite par l'injection d'acide salicylique était associée à la survenue d'hypoxémie et responsable, après quelques heures de ventilation spontanée, de lésions d'œdème pulmonaire comparables à celles observées au cours du VILI [5,6]. A contrario, les animaux ventilés de manière invasive et sous sédation ne développaient pas d'hypoxémie ou d'œdème pulmonaire lésionnel.

Ces effets physiologiques vont dans le même sens que les résultats des études cliniques pilotes ou essais cliniques rapportant la supériorité de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard en termes d'oxygénation ou de pronostic. Les premières études pilotes ont montré que l'OHD augmentait de manière significative la PaO_2 des patients en IRA, diminuait la fréquence respiratoire et les signes cliniques de détresse respiratoire avec une tolérance supérieure à celle de l'oxygénothérapie conventionnelle [13,15,16]. L'essai FLORALI a montré chez 310 patients traités pour une IRA hypoxémique par OHD, oxygénothérapie standard ou VNI non seulement que les patients sous OHD étaient plus confortables, mais qu'ils ressentiaient une moindre sensation de dyspnée par rapport à ceux traités par oxygénothérapie standard [14]. Des résultats similaires ont été rapportés par Maggiore et al. qui confirmaient le meilleur confort sous OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard au cours de la période postextubation. Cette amélioration du confort sous OHD s'accompagnait d'une meilleure observance du traitement [33].

OHD moins délétère que VNI

OHD supérieure à la VNI dans l'IRA hypoxémique

L'essai FLORALI multicentrique contrôlé et randomisé est le plus grand essai ayant comparé trois techniques

d'oxygénation non invasives chez des patients admis en réanimation pour IRA hypoxémique : l'oxygénothérapie standard au masque à haute concentration, l'OHD seule et la VNI (huit heures par jour au minimum, entrecoupées de séances d'OHD). L'IRA hypoxémique était définie par une fréquence respiratoire supérieure à 25 par minute et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 300 mmHg. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était calculé après mesure de la FiO_2 par un analyseur de FiO_2 introduit dans le masque d'oxygénothérapie standard. Les patients étaient exclus s'ils avaient un œdème pulmonaire aigu, une hypercapnie ou une décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique, un état de choc ou des troubles de conscience. Les critères d'intubation étaient préséparés afin d'homogénéiser son indication dans les centres et d'éviter tout retard potentiellement délétère sur le pronostic [34,35]. L'hypothèse initiale de cette étude était que la VNI ou l'OHD était supérieure à l'oxygénothérapie standard [14]. Bien que les taux d'intubation n'étaient pas significativement différents entre les groupes, 40/106 patients (38 %), 44/94 (47 %) et 55/110 (50 % ; $p = 0,18$), respectivement dans les groupes OHD, oxygénothérapie standard, VNI, la mortalité à j90 était significativement plus basse chez les patients traités par OHD, 13/106 patients (12 %), versus 22/94 (23 %) et 28/110 (31 % ; $p = 0,02$) respectivement dans les trois groupes [14]. Cette diminution de la mortalité était probablement due au taux d'intubation significativement plus bas chez les 238/310 patients (77 %) présentant une hypoxémie sévère traités par OHD par rapport à ceux traités par oxygénothérapie standard ou VNI : 29/83 patients (35 %) versus 39/74 (53 %) et 47/81 (58 %), respectivement dans les groupes OHD, oxygénothérapie standard et VNI [14]. Il faut noter dans cet essai que les patients traités par VNI recevaient également de l'OHD entre deux sessions de VNI et que leur mortalité était significativement plus élevée que chez les patients traités par OHD seule. De plus, les délais d'intubation étaient similaires entre les groupes de traitement. Ces éléments suggèrent que le mauvais pronostic des patients était principalement dû à la technique d'oxygénation et non à une intubation retardée.

Une des causes de ce mauvais pronostic des patients traités par VNI pourrait être la façon de délivrer la VNI dans cet essai. Celle-ci était en effet délivrée de manière séquentielle et non en continu, et les volumes courants moyens générés par les patients étaient élevés : $9,2 \pm 3,0$ ml/kg de poids prédit [14]. Cependant, les niveaux d'aide inspiratoire (AI), 8 ± 3 cmH₂O, et de PEP (5 ± 1 cmH₂O) [14] étaient similaires à ceux rapportés dans d'autres essais comparatifs où ils variaient de 9 à 11 cmH₂O pour l'AI et de 5 à 7 cmH₂O pour la PEP [36–41], tandis que la VNI était délivrée de manière continue, excepté dans l'étude de Hilbert et al. [39] qui rapportait néanmoins un effet bénéfique de la VNI.

VNI délétère dans l'IRA hypoxémique

Les effets physiologiques de la VNI laissent penser qu'elle pourrait être bénéfique dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique, cependant la synchronisation des efforts inspiratoires du patient au respirateur pourrait expliquer son effet délétère. Les caractéristiques essentielles de la VNI sont d'apporter une assistance respiratoire par l'administration d'une pression positive dans le poumon par l'intermédiaire d'un masque facial le plus souvent, et ce de manière synchronisée aux efforts inspiratoires du patient. Le mode le plus utilisé est la ventilation spontanée avec AI (VSAI) et PEP [42]. L'Her et al. [43] ont décrit les effets physiologiques de l'AI et de la PEP chez des patients en IRA hypoxémique traités par VNI avec AI et PEP ou avec PEP seule (CPAP, *continuous positive airway pressure*) : la VNI en VSAI plus PEP diminuait le travail respiratoire en diminuant l'effort inspiratoire (évalué par la pression œsophagienne), la fréquence respiratoire et également le stimulus respiratoire mesurés par la $P_{0,1}$ (pression développée 100 ms après le début de l'inspiration), tandis que la CPAP avait pour effet d'améliorer l'oxygénation sans réel impact sur le travail respiratoire.

Ainsi, la fonction de support ventilatoire de la VNI et sa capacité à administrer une FIO_2 élevée expliquent les bénéfices décrits dans l'IRA secondaire à une décompensation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive et l'œdème pulmonaire cardiogénique [9,44–46]. Cependant, dans l'IRA hypoxémique, les études randomisées contrôlées comparant la VNI à l'oxygénothérapie conventionnelle ont montré des résultats contradictoires quant aux bénéfices de la VNI, avec un taux d'échec de celle-ci parfois similaire à celui de l'oxygénothérapie standard seule [37,38,40,41,47]. Les études de cohortes incluant des patients avec une IRA hypoxémique ont montré des taux d'échec de la VNI dépassant 50 % [34,48]. De même, dans la population des patients avec un SDRA, le pronostic des patients traités par VNI était mauvais, avec des taux d'échec de la VNI similaires autour de 50 % [48,49]. La deuxième réserve quant à l'utilisation de la VNI dans l'IRA hypoxémique est une mortalité élevée en cas d'échec de la VNI atteignant 50 % [34,48]. Dans l'étude récente internationale LUNG-SAFE, environ 45 % des patients décédaient après échec de la VNI délivrée pour un SDRA [50].

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce mauvais pronostic des patients traités par VNI pour IRA hypoxémique. Certains auteurs ont suggéré que les effets bénéfiques de la VNI sur l'oxygénation et le travail respiratoire pouvaient aboutir à masquer les signes de détresse respiratoire et ainsi retarder l'intubation, avec la survenue d'une IRA menaçant le pronostic vital au débranchement de la VNI [34]. En effet, dans l'étude rétrospective de Carrillo

et al. [34], aucun critère prédéterminé d'intubation n'était proposé, et les patients décédés après échec de la VNI avaient un délai d'intubation deux fois plus long comparativement aux patients qui survivaient après échec de la VNI. Cependant, dans l'étude rétrospective de Thille et al. [48], l'utilisation de critères prédéterminés d'intubation, c'est-à-dire sans attendre la survenue d'une IRA menaçant le pronostic vital, aboutissait à un délai d'intubation similaire entre patients survivants et décédés après échec de la VNI, mais n'améliorait pas la mortalité des patients intubés. De même, dans l'étude FLORALI proposant également des critères prédéterminés d'intubation incluant la persistance ou l'aggravation de la défaillance respiratoire, la survenue d'une défaillance hémodynamique ou neurologique, les délais d'intubation variant de 15 à 27 heures étaient similaires entre les trois groupes de traitement (oxygénothérapie conventionnelle, VNI et OHD), mais le pronostic des patients traités par VNI était retrouvé moins bon [14].

L'autre hypothèse pouvant expliquer l'effet délétère de la VNI est le volotraumatisme [51]. Alors que le phénomène de VILI ou *ventilator-induced lung injury* est bien décrit en ventilation invasive [52,53], peu de travaux l'ont exploré sous VNI. Carreaux et al. [11] ont montré dans une cohorte de patients traités par VNI pour une IRA hypoxémique qu'il était difficile de maintenir un volume courant inférieur à 10 ml/kg de poids prédit chez plus de 50 % des patients traités par VNI pour IRA hypoxémique, et seulement 20 % recevaient un volume courant inférieur à 8 ml/kg de poids prédit. Un volume courant supérieur à 9,5 ml/kg de poids prédit était un facteur de risque associé à l'intubation. Dans l'étude FLORALI, des résultats similaires ont été retrouvés : un grand volume courant supérieur à 9 ml/kg de poids idéal sous VNI était associé à un risque plus important d'intubation et également de mortalité, alors que les réglages d'AI et de PEP étaient similaires entre les patients générant des volumes supérieurs à 9 ml/kg de poids idéal et ceux qui généraient des volumes inférieurs [54]. Ainsi, la VNI chez les patients en IRA hypoxémique aurait un effet délétère via le phénomène de VILI, comme décrit en ventilation invasive [52,55]. Les grands volumes courants sous VNI pourraient être la conséquence de la synchronisation entre les efforts inspiratoires du patient dus à un stimulus neuromusculaire important au cours de l'IRA hypoxémique et le ventilateur insufflant une pression positive (AI), laquelle serait responsable d'une surdistension alvéolaire aggravant alors les lésions alvéolaires dues à la pathologie pulmonaire sous-jacente [56]. Alors que l'administration de petits volumes courants inférieurs à 6 ml/kg de poids idéal, y compris en dehors du SDRA, éviterait la constitution de lésion de SDRA [55], la VNI au cours de l'IRA hypoxémique ne permet donc probablement pas d'assurer une ventilation protectrice en évitant de grands volumes courants.

VNI via le helmet ou VNI « protectrice » mieux que l'OHD ?

Cependant, la VNI délivrée via un casque ou helmet pourrait être une alternative à la VNI délivrée via un masque. Patel et al. [57] ont comparé la VNI délivrée via un helmet à la VNI délivrée via un masque dans une étude monocentrique, randomisée contrôlée chez des patients admis en réanimation pour SDRA. Les patients étaient randomisés après une période de huit heures de traitement par VNI au masque. Finalement, parmi les 740 patients éligibles, seuls 83 patients ont été randomisés. L'étude a été interrompue précocement à l'issue de la première analyse intermédiaire, en raison de la différence significative du taux d'intubation entre les groupes de traitement et du risque encouru en poursuivant l'étude chez les patients traités par VNI au masque [57]. Les résultats de cet essai sont en faveur de la VNI délivrée via un helmet comparativement à la VNI délivrée via un masque en termes d'intubation (18 vs 61 % ; $p < 0,01$) et de mortalité (34 vs 56 % ; $p = 0,02$) [57]. Bien entendu, l'interface de VNI, c'est-à-dire helmet, a pu jouer un rôle important dans le bénéfice rapporté, mais il faut surtout noter que les réglages de l'AI et de PEP étaient très différents entre les deux groupes, avec une AI plus basse et une PEP plus élevée dans le groupe helmet [57]. Ce faible niveau d'AI a pu être bénéfique en limitant la pression transpulmonaire et les phénomènes de VILI en aboutissant ainsi à une VNI « protectrice » [11,12]. Cependant, cette étude comporte plusieurs limites : il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui gêne la généralisation des résultats (validité externe) ; le devenir (taux d'intubation et mortalité) des 657 patients traités huit heures par VNI et non randomisés n'est pas décrit ; les détails des modalités d'administration de la VNI, en continu ou séquentielle, et sa durée par 24 heures (validité interne) ne sont pas reportés. Enfin, la mortalité des patients traités par helmet (34 %) était comparable, voire plus élevée que celle observée chez les patients traités par VNI au masque dans l'essai FLORALI (27 %), ce qui soulève encore le problème de validité externe. Aussi, il semble nécessaire de réaliser d'autres essais multicentriques en reproduisant cette étude et en comparant cette modalité d'administration de la VNI avec helmet à l'OHD pour établir son réel intérêt.

Population immunodéprimée : une exception à l'utilisation de la VNI ?

La survenue d'une IRA nécessitant une intubation avec ventilation invasive dans la population des patients immunodéprimés, notamment atteints d'une maladie onco-hématologique, est associée à une mortalité très élevée, bien que leur pronostic se soit largement amélioré ces dernières années [58]. C'est pourquoi des moyens alternatifs

à l'oxygénothérapie conventionnelle, telle la VNI, ont été proposés. La pratique de la VNI dans cette population présentant une IRA repose avant tout sur deux études randomisées contrôlées des années 2000 qui avaient montré la supériorité de la VNI sur l'oxygénothérapie standard en termes d'intubation et de mortalité [39,59]. Cependant, ces études étaient monocentriques et incluaient un faible échantillon de patients parmi lesquels certains étaient pris en charge pour un œdème aigu pulmonaire, pathologie pour laquelle la VNI a montré un bénéfice avec un haut niveau de preuve [10]. Récemment, Lemiale et al. [60] ont montré dans la plus grande étude multicentrique randomisée contrôlée comparant l'oxygénothérapie standard à la VNI, incluant 374 patients immunodéprimés, l'absence de différence entre les deux stratégies d'oxygénation en termes d'intubation ou de mortalité. À noter que, dans cette étude, près de 40 % des patients avaient reçu de l'OHD, et la mortalité ne différait pas entre ceux traités par OHD seule ou par OHD entre les séances de VNI : 32 versus 25 %, respectivement [60].

Notre analyse post-hoc de l'étude FLORALI, incluant 82 patients immunodéprimés, a montré un meilleur pronostic des patients traités par OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard et à la VNI [61]. Contrairement à l'étude de Lemiale et al. [60], les patients traités par VNI avaient le moins bon pronostic, avec un taux d'intubation (65 %) et une mortalité (46 %) significativement plus élevés comparativement aux patients traités par oxygénothérapie standard ou par OHD [61]. Afin de confirmer ces données, et notamment la supériorité de l'OHD sur la VNI ou l'oxygénothérapie standard, deux études multicentriques randomisées contrôlées françaises sont en cours (NCT02978300 ; NCT02739451).

Les recommandations de 2017 des sociétés européennes et américaines de pathologies respiratoires proposent encore la VNI dans le traitement de première ligne de l'IRA chez les patients immunodéprimés [62]. Cependant, ces recommandations restent prudentes, avec la mention *conditional recommendation, moderate certainty of evidence*, en raison d'un niveau de preuve peu élevé et d'études récentes ne rapportant plus de bénéfice de la VNI, voire un effet délétère de celle-ci, par rapport à l'oxygénothérapie standard ou l'OHD [60,61].

OHD pour qui et jusqu'où ?

L'OHD comparativement à la VNI ou l'oxygénothérapie standard apparaît comme une technique d'oxygénation efficace, bénéfique, bien tolérée et simple d'utilisation. Ainsi, elle peut donc être considérée comme une thérapeutique de première intention dans l'IRA hypoxémique

(Fig. 1). Cependant, elle doit s'adresser à des patients en IRA hypoxémique sans autre défaillance d'organe associée (hémodynamique ou neurologique) et être intégrée dans une stratégie de soins incluant des critères stricts d'intubation. En effet, la persistance de signes de DRA, la survenue de trouble de la conscience, une hypotension artérielle persistante ou le recours à des vasopresseurs doivent faire envisager l'intubation et la ventilation invasive [13,14,63]. En effet, une intubation retardée pourrait être associée à un risque élevé de mortalité [35].

Peu d'études ont rapporté des facteurs prédictifs d'échec de l'OHD conduisant à l'intubation et à la ventilation invasive. La première étude observationnelle de Sztrymf et al. [16] a montré que les patients en échec d'OHD comparativement aux autres avaient une fréquence respiratoire plus élevée et des signes de DRA persistants (balancement thoracoabdominal). Dans l'étude pilote de Frat et al. [13], une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/minute après une heure sous OHD était prédictive d'intubation ; cependant, dans ce travail, l'OHD était associée à des séances de VNI. Roca et al. [64] ont montré dans une étude rétrospective qu'un indice combinant des paramètres cliniques et d'oxygénation, rapport SpO_2/FiO_2 sur fréquence respiratoire, était prédictif de l'échec de l'OHD. Cependant, cet indice était évalué 12 heures après l'instauration du traitement, ce qui rend moins pertinente son application clinique. Dans l'étude FLORALI, aucun facteur respiratoire spécifique précoce n'a été identifié pour prédire l'échec de l'OHD chez les patients en IRA avec un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 300 [12]. Cependant, chez les patients présentant une hypoxémie sévère sous oxygénothérapie standard ($PaO_2/FiO_2 < 200$), une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/minute une heure après l'instauration de l'OHD était associée à l'intubation [54]. Là encore, il semble difficile en pratique clinique d'identifier ces patients avec une hypoxémie sévère et d'évaluer précisément le risque d'échec du traitement par OHD.

Compte tenu de l'absence de critère solide prédictif d'échec de l'OHD, il est important d'appliquer rigoureusement des critères préséparés d'intubation et de surveiller particulièrement les patients ayant une fréquence respiratoire élevée sous traitement (**Figure 1**).

Conclusion

L'OHD apparaît comme une réelle innovation technologique et une véritable alternative aux méthodes actuelles d'oxygénation. Elle s'avère bien tolérée, facile à utiliser et capable d'améliorer les échanges gazeux sans les effets potentiellement délétères de la VNI. Ses effets physiologiques comprennent l'administration d'une FiO_2 élevée, un

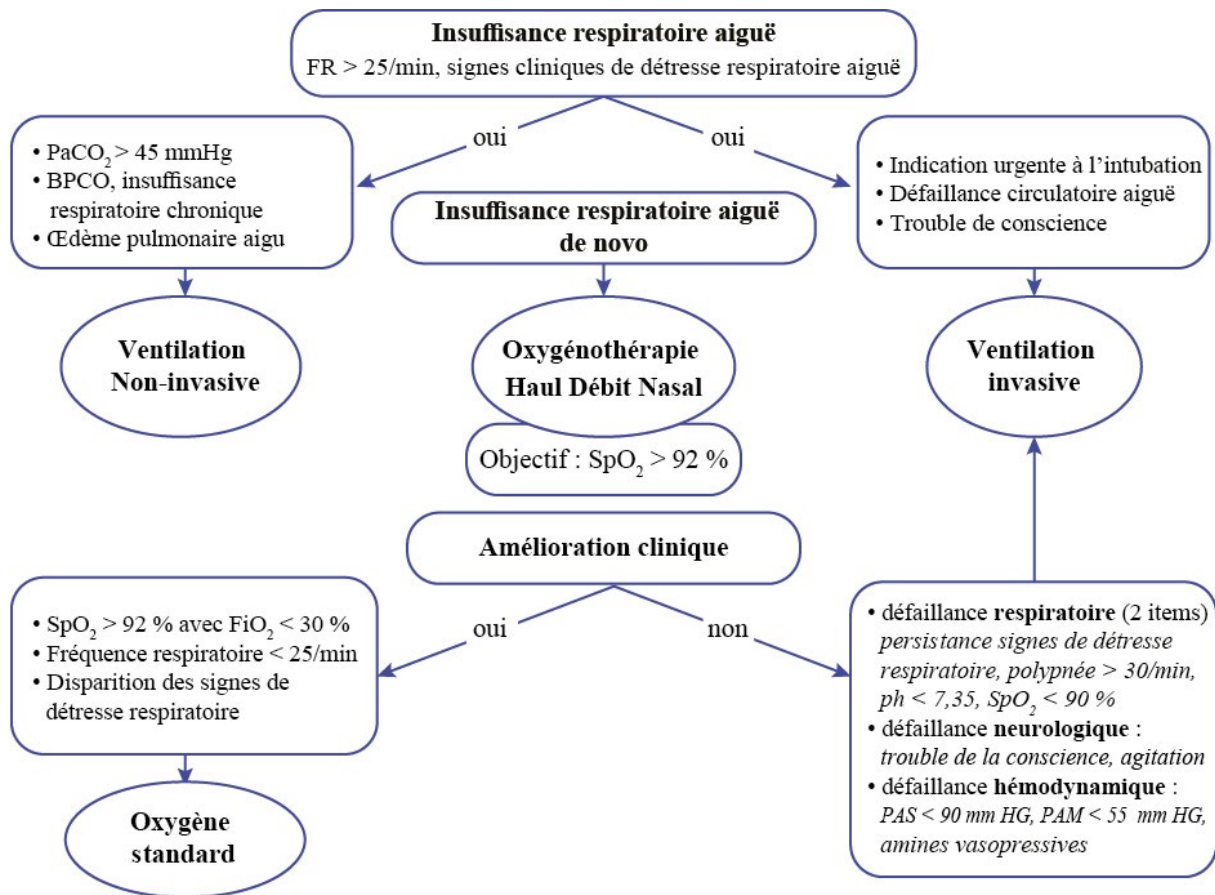


Fig. 1 Algorithme de prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

effet PEP et un lavage-rinçage de l'espace mort des voies aériennes. Son impact clinique dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique n'a pour l'instant été évalué que dans un seul essai randomisé contrôlé ayant montré un réel bénéfice de l'OHD sur la mortalité, comparativement à l'oxygénothérapie standard et à la VNI. Ainsi, dans l'état actuel des connaissances, l'OHD doit être envisagée en première

intention dans la prise en charge de l'IRA hypoxémique, sous réserve d'établir une stratégie incluant des critères prédéterminés d'intubation et d'être instaurée chez des patients sans autre défaillance associée. D'autres études seront cependant nécessaires pour confirmer les bénéfices de l'OHD comparativement à de nouvelles modalités d'administration de la VNI dans l'IRA hypoxémique.

Y a-t-il une place pour l'oxygénothérapie à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë ? Non

Is there a place for high-flow oxygen therapy in acute respiratory failure? No

G. Hilbert · F. Vargas

Reçu le 16 septembre 2017 ; accepté le 7 janvier 2018

Résumé : Récemment, l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) a été développée pour améliorer l'oxygénation des patients hypoxémiques. Quelle place peut-elle avoir dans le traitement non invasif de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique ?

Le rationnel pour utiliser l'OHD dans l'IRA hypoxémique est nettement plus faible que pour la ventilation non invasive (VNI) en mode ventilation spontanée–aide inspiratoire–pression expiratoire positive (VS–AI–PEP). Avec ce mode, l'AI a un effet positif sur la réduction du travail ventilatoire et le maintien d'un volume courant compatible avec une ventilation alvéolaire adéquate ; la PEP a des effets bénéfiques sur les ratios ventilation/perfusion, sur le recrutement alvéolaire en augmentant le volume télé-expiratoire et en réduisant le shunt, sur le traitement précoce des atelectasies et sur la distribution de l'eau pulmonaire extravasculaire. Avec l'OHD, lorsque la bouche est ouverte, situation malheureusement fréquente en présence d'une IRA, le niveau de PEP nécessaire ne peut être atteint.

Pour la VNI, plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées ont démontré, surtout en présence d'immunosuppression, une amélioration du pronostic de patients admis en réanimation avec une IRA hypoxémique sévère.

À l'inverse, nous ne disposons que d'un seul essai prospectif randomisé contrôlé évaluant l'intérêt de l'OHD seule, associée à la VNI et de l'oxygénothérapie conventionnelle dans le traitement de l'IRA hypoxémique. L'étude FLORALI est négative sur le critère principal. Le taux d'intubation excessif, observé dans une analyse post-hoc dans le groupe VNI–OHD chez les patients sévèrement hypoxémiques, s'explique de notre point de vue par le choix de

certains critères d'intubation. Il conduisait à davantage de complications nosocomiales et de chocs septiques et logiquement à une surmortalité.

Nous pensons qu'à ce jour l'OHD seule n'a pas sa place dans le traitement de l'IRA hypoxémique.

Mots clés : Insuffisance respiratoire aiguë ; Oxygénothérapie à haut débit ; Physiopathologie ; Réanimation ; Ventilation non invasive

Abstract: Recently, high-flow oxygen therapy (HFO) has been developed to improve oxygen therapy in hypoxemic patients. Which part may it play in the non-invasive treatment of hypoxemic acute respiratory failure (ARF)?

The rationale for using HFO in hypoxemic ARF is significantly lower than for non-invasive ventilation (NIV) in a Pressure Support (PS)-Positive End Expiratory Pressure (PEEP) mode. With this last mode, PS has a positive effect on reducing ventilatory work and maintaining tidal volume compatible with adequate alveolar ventilation; PEEP has beneficial effects on ventilation/perfusion ratios, alveolar recruitment by increasing the end expiratory volume and reducing shunt, early atelectasis treatment and distribution of extravascular lung water. With HFO, when the mouth is open, a situation unfortunately common in the presence of ARF, the necessary level of PEEP cannot be reached.

For NIV, several prospective randomized controlled studies have demonstrated, especially in the presence of immunosuppression, an improvement in the prognosis of patients admitted to ICU with severe hypoxemic ARF.

Conversely, we have only one randomized prospective controlled trial evaluating the value of HFO alone, associated with NIV and conventional oxygen therapy in the treatment of hypoxemic ARF. The FLORALI study is negative on the primary outcome. The intubation rate observed in a post-hoc analysis in the NIV-HFO group in severely hypoxemic patients is explained from our point of view by the choice of some intubation criteria. It led to more

G. Hilbert (✉) · F. Vargas

Service de réanimation médicale, CHU de Bordeaux,
place Amélie-Raba-Léon, F-33076 Bordeaux cedex, France
Et : Centre de recherche cardiothoracique de Bordeaux,
Inserm U1045, université de Bordeaux,
F-33076 Bordeaux cedex, France
e-mail : gilles.hilbert@chu-bordeaux.fr

nosocomial complications and septic shocks and logically to excess mortality.

We believe that to date HFO alone has no place in the treatment of hypoxemic ARF.

Keywords: Acute respiratory failure; high-flow oxygen therapy; physiopathology; Intensive care unit; Noninvasive ventilation

Introduction

Dans l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique, et plus fréquemment en présence de pneumonie et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le shunt intrapulmonaire et les déséquilibres du rapport ventilation/perfusion entraînent une hypoxémie potentiellement mortelle. L'augmentation de l'espace mort alvéolaire et la diminution de la compliance du système respiratoire vont augmenter le travail des muscles respiratoires et peuvent conduire à la défaillance ventilatoire avec hypercapnie et acidose.

Au cours de l'IRA hypoxémique, la ventilation mécanique invasive (après intubation trachéale) est la procédure classique de suppléance devant l'échec de l'oxygénothérapie conventionnelle. Cependant, la ventilation invasive, principalement non protectrice, peut avoir des conséquences néfastes associant ruptures épithéliales et endothéliales, inflammation, œdème pulmonaire de perméabilité, atelectasies, hypoxémie et libération systémique de médiateurs de l'inflammation [65,66]. La ventilation invasive est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes [67,68]. Chez les patients immunodéprimés avec IRA, le recours à la ventilation mécanique était classiquement associé à une mortalité élevée, et l'intubation avec ventilation mécanique est un facteur prédictif fort de mortalité dans cette population [69]. Dans l'étude de Kroschinsky et al. [70] chez des patients avec hémopathie maligne, la mortalité globale en réanimation était de 44 %, de 12 % seulement chez les patients non ventilés mais de 74 % chez ceux sous ventilation mécanique ($p < 0,001$) ; l'analyse multivariée retrouvait la ventilation mécanique et le score de gravité (SAPS II) comme facteurs pronostiques indépendants de mortalité en réanimation et à long terme. Ainsi, si l'intubation pouvait être évitée chez de tels patients, les risques de dommages pulmonaires associés à la ventilation mécanique, de pneumonie nosocomiale et de sepsis pourraient être sensiblement réduits.

La ventilation non invasive (VNI) a transformé le traitement de la décompensation aiguë sévère de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive [71]. Il est apparu logique aux équipes de réanimation d'étendre leur expérience de la VNI à d'autres types d'IRA et notamment d'essayer de démontrer l'intérêt de la technique dans l'IRA

hypoxémique, respectivement chez les patients immuno-compétents et immunodéprimés.

Récemment, l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) a été développée pour améliorer l'oxygénation des patients hypoxémiques. L'OHD est délivrée par une canule nasale, associée à un système humidificateur chauffant utilisé habituellement sur les ventilateurs lourds de réanimation. L'insufflation des gaz réchauffés se fait via un débitmètre (haut débit : 30 à 70 l/min) monté sur un mélangeur air-oxygène (fraction inspirée d'O₂ [FiO₂] maximale de 100 %) ou via certains ventilateurs.

Quelle place cette nouvelle technique d'oxygénation (l'OHD) peut-elle avoir dans le traitement non invasif de l'IRA hypoxémique ?

Qu'il s'agisse de la VNI ou de l'OHD, il est capital de bien connaître les possibilités d'optimisation de ces méthodes, leurs limites et les critères prédictifs d'échec qui doivent pousser à aller vers une stratégie invasive. En effet, si ces méthodes peuvent représenter une alternative à l'intubation, en dehors de contre-indications d'emblée à leur utilisation, un retard à une nécessaire intubation peut à l'inverse être très préjudiciable au patient.

Dans ce manuscrit, nous nous focaliserons sur l'IRA hypoxémique de novo et n'aborderons pas la problématique de l'IRA postextubation.

Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique : physiopathologie

L'augmentation du shunt intrapulmonaire et de l'espace mort alvéolaire, les inégalités du rapport ventilation/perfusion et la diminution de la compliance du système respiratoire caractérisent l'IRA hypoxémique sévère et le SDRA. Le but essentiel du traitement symptomatique est d'assurer une pression artérielle en oxygène (PaO₂) adéquate en attendant que la pathologie responsable de l'IRA soit spécifiquement traitée.

L'effet de la pression expiratoire positive (PEP) est connu depuis très longtemps et a fait l'objet de multiples études cliniques et physiologiques chez des patients intubés ou ventilés de manière non invasive. La PEP augmente la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et améliore ainsi l'hématose des patients en détresse respiratoire, tout en diminuant leur travail respiratoire par le biais d'une amélioration de la compliance thoracopulmonaire et la sensation de dyspnée [72,73]. L'effet de la PEP sur l'hématose dépend directement du degré d'augmentation de la CRF, et donc du niveau de PEP appliqué [74].

La ventilation spontanée en pression positive continue (*continuous positive airway pressure* [CPAP]) est la forme la plus simple d'assistance ventilatoire non invasive.

De nombreuses études ont objectivé un bénéfice clinique et une amélioration de l'oxygénation lors de l'application d'une CPAP. Il s'agit entre autres d'études randomisées réalisées chez des patients en OAP cardiogénique [75,76] ou d'études le plus souvent non contrôlées réalisées chez des patients présentant un OAP lésionnel [77,78]. Une seule étude contrôlée randomisée a été réalisée chez des patients présentant pour la plus grande majorité d'entre eux un OAP lésionnel [79]. Si cette étude n'a pas démontré de réduction du taux d'intubation, une amélioration clinique et de l'hématose initiale était observée.

La VNI peut améliorer la physiopathologie de l'IRA hypoxémique. Les mécanismes d'amélioration des échanges gazeux peuvent inclure les effets bénéfiques de la PEP sur les rapports ventilation/perfusion, sur le recrutement alvéolaire en augmentant le volume télé-expiratoire et en réduisant le shunt, sur le traitement précoce des atelectasies et sur la distribution de l'eau pulmonaire extravasculaire.

L'objectif de la VNI au cours de l'IRA hypoxémique est d'améliorer l'hématose des patients et d'éviter la survenue d'un épuisement respiratoire nécessitant le recours à une ventilation mécanique invasive, en diminuant de façon optimale le travail respiratoire des patients. Même si la CPAP seule, en comparaison avec une ventilation spontanée, est capable d'améliorer la mécanique pulmonaire et de diminuer le travail respiratoire, l'ajout d'une aide inspiratoire a un effet positif sur la réduction du travail ventilatoire et le maintien d'un volume courant compatible avec une ventilation alvéolaire adéquate. La VNI utilisant la combinaison d'un niveau de pression inspiratoire positive et d'une pression expiratoire positive semble être la meilleure combinaison possible dans le traitement de l'IRA hypoxémique.

Antonelli et al. [80], dans une étude prospective randomisée contrôlée portant sur 64 patients avec IRA hypoxémique et des critères d'intubation, ont démontré une amélioration de l'hématose chez les patients traités par VNI, similaire à celle observée dans le groupe de patients intubés et placés sous ventilation mécanique. Une autre étude prospective randomisée contrôlée a démontré une amélioration plus rapide et significative des échanges gazeux chez les patients traités par VNI par rapport à ceux avec traitement standard [81].

Des études, essentiellement observationnelles et monocentriques, ont montré que l'OHD permettait d'améliorer l'oxygénation de patients sélectionnés en IRA. Dans un travail sur 38 patients en IRA, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ augmentait significativement après une heure d'OHD, passant de 102 ± 23 , à l'inclusion, à 169 ± 108 sous OHD, $p = 0,036$ [82].

Comparé au masque à haute concentration, l'OHD permet une meilleure oxygénation et une diminution du travail respiratoire [83]. Cet avantage de l'OHD, avec un débit de 40 l/min, sur une méthode d'oxygénothérapie conventionnelle a récemment été confirmé dans l'étude de Mauri et al. [84].

Ainsi, le fait que l'OHD soit plus efficace que le masque à haute concentration en tant que technique d'oxygénation ne fait pas débat. Par contre, une étude physiologique comparant deux techniques d'oxygénation (masque à haute concentration, OHD) à la CPAP réglée à 5 cmH_2O a montré une supériorité de la CPAP sur l'OHD en termes d'oxygénation [83]. Comparé à celui obtenu sous oxygénothérapie au masque à haute concentration ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 = 156$ [110–171]), une augmentation significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a été notée avec l'OHD (167 [157–184], $p < 0,01$) et avec la CPAP : 228 [205–269], $p < 0,01$). Cependant, l'augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a été plus significative avec la CPAP qu'avec l'OHD, $p < 0,01$.

Nous avons au préalable rappelé le rôle majeur du niveau de PEP dans le traitement de l'IRA hypoxémique : son effet sur l'hématose dépend directement du degré d'augmentation de la CRF et donc du niveau de PEP appliqué [74].

Si la VNI permet l'administration d'une PEP, qu'en est-il de l'augmentation de la PEP sous OHD ?

Un haut débit associé à un système résistif en série constitué des canules nasales et du nasopharynx permet de générer une PEP pharyngée [85]. L'augmentation de la pression oropharyngée peut se transmettre jusqu'aux alvéoles et participer à un phénomène de recrutement alvéolaire. En considérant l'ensemble du cycle respiratoire sous OHD, Parke et McGuinness [86] ont suggéré que la pression inspiratoire restait positive mais proche de zéro, alors que la PEP et la pression moyenne des voies aériennes supérieures étaient augmentées. Cette augmentation des pressions expiratoire et moyenne dépendait surtout du débit de gaz [87]. Par contre, la PEP était quasi nulle si le patient respirait bouche ouverte. Lorsque des mesures nasopharyngées étaient réalisées, les valeurs s'échelonnaient de 2,9 à 5,5 cmH_2O à un débit de 40 l/min [86,87]. Cependant, les pressions trachéales et alvéolaires étaient probablement plus basses. Lorsque le site de mesure était trachéal, une valeur de pression moyenne de 2,3 cmH_2O était retrouvée à un débit de 45 l/min, bouche fermée [88].

La principale difficulté est donc que lorsque la bouche est ouverte, situation malheureusement fréquente en présence d'une IRA, le niveau de PEP nécessaire peut ne pas être atteint.

Principales études cliniques

Études VNI

Depuis les années 1990, la VNI, en mode ventilation spontanée–aide inspiratoire–pression expiratoire positive (VS–AI–PEP) a été proposée comme alternative à l'intubation immédiate en complément de l'oxygénothérapie conventionnelle dans l'IRA hypoxémique [89]. Par rapport à la

ventilation mécanique invasive, la VNI a surtout démontré une diminution des complications liées au séjour en réanimation, voire de la mortalité.

Études VNI chez l'immunocompétent

Dans l'étude prospective randomisée contrôlée d'Antonelli et al. [80], menée chez 64 patients immunocompétents, qui comparait la VNI à une intubation et une ventilation mécanique, seulement 31 % des patients sous VNI avaient nécessité une intubation trachéale ; une réduction significative des complications nosocomiales était observée dans le groupe VNI par rapport au groupe de patients intubés et placés sous ventilation mécanique.

Dans l'étude prospective randomisée et contrôlée de Ferrer et al. [90], portant sur 105 patients en IRA hypoxémique, comparée à un traitement médical avec oxygénothérapie standard et intubation si nécessaire, la VNI permettait de diminuer le recours à l'intubation, les complications septiques et la mortalité à j90. À noter qu'en analyse multivariée le SDRA était un prédicteur indépendant de diminution de la survie à 90 jours. Toutefois, seulement 14 patients avaient des critères de SDRA (dont 6 dans le groupe VNI) dans ce travail.

Les recommandations de la conférence de consensus 2006 étaient de réaliser des études supplémentaires chez les patients immunocompétents afin d'identifier les patients admis pour IRA hypoxémique pouvant bénéficier de la VNI [89].

Publiée depuis le consensus, une première étude montrait l'intérêt de la VNI utilisée précocement au cours du SDRA [91], et une seconde, multicentrique, prospective randomisée et contrôlée avait démontré une réduction significative du taux d'intubation dans le groupe VNI par rapport au groupe témoin [92]. Cependant, l'effectif était faible dans cette dernière étude (40 patients recrutés dans 10 réanimations), et si le critère de jugement principal (patients avec critères d'intubation) était significativement différent, c'était avec un index de fragilité de 2 [93] ; il n'y avait pas de différence de mortalité en réanimation et à l'hôpital. Malgré ces limites, les résultats de ce travail sont encourageants [94].

Dans un essai récent, 83 patients atteints de SDRA modéré à sévère étaient randomisés entre utilisation d'un masque facial ou d'un casque « helmet » [95]. Le taux d'intubation atteignait 61,5 % dans le groupe masque facial et 18,2 % pour le groupe casque ($p = 0,001$). À 90 jours, la mortalité était de 56,4 % pour le groupe masque facial et de 34,1 % pour le groupe casque ($p = 0,02$). Il faut préciser les limites de ce travail monocentrique : l'utilisation de ventilateurs différents entre les groupes, deux modes de ventilation utilisés (VS-AI-PEP ou CPAP) dans le groupe casque. De plus, l'utilisation d'un casque « helmet » pour la VNI n'est pas aisée et nécessite des réglages spécifiques [96]. Cependant, les résultats de cette étude [95] montrent l'importance

d'optimiser la technique de VNI, le choix de l'interface faisant partie des méthodes d'optimisation [97].

Études VNI chez l'immunodéprimé

Dans la situation particulière de l'IRA des patients immunodéprimés, primitivement, deux études prospectives randomisées contrôlées ont été réalisées [81,98].

Dans le travail chez des patients en IRA post-transplantation d'organe solide, en comparaison au groupe témoin avec oxygénothérapie standard, le taux d'intubation était significativement réduit dans le groupe VNI (20 vs 70 % ; $p = 0,002$), avec une diminution de la mortalité en réanimation (20 vs 50 % ; $p = 0,05$) [98].

Hilbert et al. [81] avaient conduit une étude prospective randomisée contrôlée sur 52 patients dans le but d'évaluer si la VNI permettait d'améliorer le pronostic de patients immunodéprimés admis en réanimation avec des infiltrats pulmonaires, de la fièvre et une IRA. L'immunodépression pouvait être causée par : une hémopathie maligne avec une neutropénie induite par une chimiothérapie à hautes doses ou une greffe de moelle osseuse ; un traitement par substances immunosuppressives : transplantation d'organes, corticothérapie, médicaments cytotoxiques prescrits pour des affections non cancéreuses ; un sida. Les critères d'inclusion étaient : une histoire clinique d'infiltrats pulmonaires et de fièvre, avec les manifestations suivantes : fièvre supérieure à 38,3 °C, infiltrats pulmonaires persistants à la radiographie et aggravation des échanges gazeux ; une dyspnée sévère au repos ; une tachypnée supérieure à 30 par minute ; un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200. L'utilisation de la VNI en comparaison au groupe témoin avec oxygénothérapie standard était associée à une réduction significative des taux d'intubation (46 vs 77 % ; $p = 0,03$), de complications sévères (50 vs 81 % ; $p = 0,02$), de mortalité en réanimation (38 vs 69 % ; $p = 0,03$) et de mortalité hospitalière (50 vs 81 % ; $p = 0,02$). Les complications nosocomiales de type pneumonie ou sinusite ne furent observées que chez les patients qui durent être intubés.

L'IRA chez les patients immunodéprimés est une indication reconnue de la VNI [89]. Cette recommandation repose sur deux études montrant une diminution significative du recours à l'intubation [81,98] et de la mortalité [81]. Selon des recommandations internationales de niveau I, elle doit être utilisée chaque fois que possible dans cette indication afin de réduire le risque de pneumonie nosocomiale [99].

Depuis le consensus de 2006, à notre connaissance, une seule étude prospective contrôlée a été publiée sur la VNI chez des patients d'oncohématologie.

Dans cette étude multicentrique, la randomisation était stratifiée par centre sur le niveau d'oxygénothérapie à l'inclusion ($>$ ou $<$ 9 l/min) et la cause de l'immunosuppression (cancers ou autres) [100]. Le critère de jugement principal

était la mortalité à j28, et les critères secondaires étaient le recours à l'intubation et le cas échéant la durée de ventilation mécanique. La survie à j28 était non significativement différente entre les deux groupes : 24,1 % dans le groupe VNI et 27,3 % dans le groupe oxygénothérapie ($p = 0,47$). La proportion de patients intubés était de 38,2 % dans le groupe VNI et de 44,8 % dans le groupe oxygénothérapie ($p = 0,25$).

Cette étude a beaucoup de points forts. Les critères de mortalité à j28 et de nécessité d'intubation sont objectifs, avec un très faible risque de biais susceptible d'affecter les résultats. Le respect du protocole était excellent et le suivi à long terme de 100 %.

Le taux de mortalité observé dans l'étude était cependant plus faible que le taux attendu (35 % dans le groupe oxygénothérapie, avec l'hypothèse d'une baisse de la mortalité dans le groupe VNI de 15 points). La puissance statistique pour démontrer une différence était donc potentiellement insuffisante.

Comme souligné dans l'éditorial qui accompagne la publication [101], les patients inclus dans les essais antérieurs par Hilbert et al. [81] et Antonelli et al. [98] avaient un degré de tachypnée nettement plus important par rapport aux patients de l'étude précédente [100] : fréquence respiratoire à 35 à 38 versus 25 par minute. Cela peut en partie être expliqué par les critères d'inclusion dans cet essai : insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique : PaO_2 inférieur à 60 mmHg en air ambiant, ou tachypnée supérieure à 30 par minute, ou respiration laborieuse, ou détresse respiratoire, ou dyspnée de repos ; la tachypnée n'était donc pas un critère obligatoire d'inclusion. En plus de la moindre sévérité de l'IRA dans cette étude [100] comparativement aux études précédentes [81,98], les scores de gravité de la maladie n'étaient pas rapportés contrairement aux études antérieures.

Les bénéfices de la VNI ont donc pu être plus difficiles à démontrer dans l'étude récente [100], car menée chez des patients relativement peu graves, peu polypnéiques et avec un meilleur pronostic.

Récemment, deux recommandations ont été publiées, l'une sur la prise en charge du patient neutropénique en réanimation, l'autre sur l'utilisation de la VNI dans l'IRA [102,103].

Spécifiquement chez le patient neutropénique, selon les recommandations formalisées d'experts réalisées sous l'égide de la Société de réanimation de langue française, il ne semble plus licite de recommander le recours systématique à la VNI en première intention en cas d'IRA hypoxémique [102].

Par contre, l'European Respiratory Society et l'American Thoracic Society ont publié cette année leurs recommandations fondées sur des preuves pour l'utilisation de la VNI

dans l'IRA [103]. Elles suggèrent le recours à une VNI précoce chez les patients immunodéprimés avec IRA.

Études OHD

L'essai prospectif randomisé contrôlé FLORALI a comparé trois stratégies d'oxygénation au cours de l'IRA hypoxémique : l'oxygénothérapie conventionnelle, l'OHD et la VNI associée à l'OHD [104]. À notre connaissance, aucune étude n'avait évalué l'intérêt de l'OHD, associée à la VNI ou comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, dans le traitement de l'IRA de l'adulte. L'objectif principal était de montrer une réduction significative du taux d'intubation dans les groupes traités selon une stratégie comprenant l'OHD.

Ce travail a inclus 310 patients en IRA hypoxémique, non hypercapnique. Trois cents patients étaient nécessaires pour mettre en évidence une différence absolue de 20 % entre les deux groupes. Les auteurs estimaient en effet à 60 % le recours à la ventilation invasive dans le groupe O_2 et souhaitaient montrer qu'elle n'était que de 40 % dans les groupes OHD et VNI/OHD.

Dans cette étude, le critère de jugement principal était le taux d'intubation. Celui-ci n'était pas différent au cours des trois stratégies testées : groupe OHD 37,7 versus 46,8 % et 50 % dans les groupes O_2 standard et VNI/OHD ($p = 0,17$). Il s'agit donc d'une étude négative sur le critère principal portant sur la population générale.

Cependant, le taux d'intubation se révélait significativement différent dans les trois groupes dans une analyse post-hoc s'intéressant aux patients les plus hypoxémiques (avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$). Ce taux d'intubation était significativement plus faible pour les patients qui recevaient l'OHD (35 %) en comparaison à l'oxygénothérapie conventionnelle (53 %) ou à la VNI-OHD (58 % ; $p = 0,009$). De plus, FLORALI a montré une diminution significative de la mortalité à j90 des patients recevant l'OHD (12 %) en comparaison aux deux autres stratégies (oxygénothérapie conventionnelle 23 % et VNI-OHD 28 % ; $p = 0,02$).

La simple lecture de ces résultats spectaculaires pourrait donner une place centrale à l'OHD au cours de l'IRA hypoxémique.

Comme développé par Spoletini et Hill [105], les patients randomisés dans le bras VNI recevaient cette technique pendant seulement 8 heures par jour pendant les deux premiers jours, et l'OHD était appliquée 16 heures par jour ; il s'agit donc d'une utilisation prépondérante de l'OHD, supplémentée par de la VNI. Pour ces auteurs il est difficile de concevoir comment 8 heures par jour de VNI pourraient expliquer une telle mortalité à j90. Nous partageons cette grande interrogation.

Pour tenter d'expliquer la surmortalité dans le groupe VNI, l'hypothèse des auteurs était que la VNI, administrée à

des patients souffrant d'IRA hypoxémique sévère, aurait pu augmenter l'incidence des lésions pulmonaires induites par la ventilation en raison de volumes courants excédant 9 ml/kg de poids corporel prédit [104]. Cette hypothèse avait été argumentée au préalable dans une étude prospective, monocentrique, observationnelle sur 62 patients, dont 47 avec SDRA [106]. Le volume courant expiré médian était de 9,8 ml/kg de poids théorique, et l'analyse multivariée identifiait le volume courant expiré et le SAPS II comme facteurs de risque indépendants d'échec de VNI. Ce travail nous rappelle que toute ventilation, y compris non invasive, se doit d'améliorer les échanges gazeux et de prendre en charge le travail respiratoire mais doit aussi être protectrice. Cependant, l'échec de la VNI dans cette étude pouvait également être rattaché à la gravité des patients plus qu'à un effet délétère d'un volume courant trop important ; en effet, en comparaison aux patients avec succès de la VNI, les patients en échec avaient un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nettement plus bas (122 vs 177 ; $p = 0,02$), étaient plus âgés ($p = 0,06$) et avaient un score SAPS II plus élevé ($p < 0,001$).

Intéressons-nous aux critères d'intubation retenus dans l'étude FLORALI. Ils sont rapportés dans le supplément de la publication et dans le protocole en français de l'étude, utilisé dans les centres participants. Dans ce dernier document, il est spécifié qu'un seul critère était suffisant parmi les suivants : défaillance respiratoire (détresse respiratoire persistant ou se majorant après traitement ; $\text{FR} > 40/\text{min}$; $\text{pH} < 7,35$; encombrement bronchique ; $\text{SpO}_2 < 90\%$ plus de 5 minutes ; VNI > 12 heures), défaillance hémodynamique ($\text{PAS} < 90\text{ mmHg}$; $\text{PAM} < 65\text{ mmHg}$ ou amines vasopressives), défaillance neurologique (troubles de la conscience ou agitation), intolérance à la VNI.

Plusieurs critères sont pertinents. Par contre, la notion d'encombrement bronchique, sans quantification et analyse de retentissement, nous paraît être beaucoup trop vague. Envisager une intubation si la VNI est utilisée plus de 12 heures est plus que surprenant, alors que plusieurs équipes expérimentées dans la pratique de la VNI au cours de l'IRA hypoxémique utilisent la technique de façon continue [80,90]. Enfin, et peut-être surtout, la notion d'intolérance à la VNI pour intuber un malade est extrêmement vague et susceptible d'amener à intuber par excès par des équipes qui n'auraient pas une grande pratique de la VNI et de son optimisation dans l'indication difficile de l'IRA hypoxémique.

Pour nous, « l'intolérance » à la VNI n'est pas un critère d'intubation, mais un message pour essayer d'optimiser la VNI et envisager l'échec de la technique et la nécessité d'intubation sur les critères « solides » habituels. On peut regretter que, dans les grandes études récentes, aucun mot ne soit consacré aux méthodes d'optimisation de la VNI chez un patient à risque d'échec et de recours à l'intubation et à la ventilation mécanique, comme si l'intubation devait

être vécue comme une situation sans recours et inéluctable. Depuis plus de 15 ans, les techniques et l'application de la VNI ont beaucoup évolué, et les équipes expérimentées ont acquis les compétences nécessaires pour en améliorer constamment la pratique.

Les relations entre intubation-ventilation invasive et morbidité-mortalité sont fortes et connues depuis de très nombreuses années. Ainsi, de façon extrêmement logique, cette triste relation est mise en évidence dans FLORALI, une nouvelle fois exposée dans une table du supplément de la publication [104]. Il y avait deux fois plus de pneumonies nosocomiales dans le groupe VNI que dans le groupe OHD et 19 (18 %) chocs septiques dans le groupe OHD contre 34 (31 %) pour le groupe VNI ; même si la différence n'atteignait pas la significativité statistique ($p = 0,08$), la tendance était forte et l'impact sur la mortalité facile à envisager.

Études OHD chez l'immunodéprimé

Pour la situation particulière de l'IRA des patients immunodéprimés, une équipe a admis 178 patients atteints d'un cancer solide ou d'une hémopathie en réanimation pour une IRA nécessitant au moins 9 l/min d'oxygène [107]. Parmi eux, 43 % recevaient de l'OHD associée à de la VNI, 42 % de la VNI associée à une oxygénothérapie conventionnelle, 11 % de l'OHD seule et 5 % une oxygénothérapie conventionnelle seule. Les patients recevant l'association VNI-OHD avaient une mortalité plus faible que ceux des autres groupes (37 vs 52 % ; $p = 0,045$). De plus, une analyse en score de propension réalisée chez 138 patients montrait là encore que l'association OHD-VNI était associée à une meilleure survie et à un plus grand nombre de jours sans ventilation que dans les autres groupes (19 vs 14 jours ; $p = 0,019$) [107].

Lemiale et al. [108] ont mené une étude prospective multicentrique randomisée chez 100 patients immunodéprimés en IRA. Ils recevaient soit une oxygénothérapie par masque Venturi à 60 % de FiO_2 , soit deux heures d'OHD (à une FiO_2 de 100 % et un débit de 40 à 50 l/min). Ces auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative sur le critère de jugement principal qui était le recours à la ventilation mécanique (invasive ou non) au cours des deux heures de traitement. Aucune différence sur l'évolution des paramètres physiologiques n'était retrouvée ni sur la dyspnée ni sur l'inconfort et la soif après deux heures de traitement.

Une analyse post-hoc de l'étude FLORALI a été faite chez les 82 sujets immunodéprimés inclus dans l'étude princeps [109]. Les résultats étaient concordants avec ceux de FLORALI : la proportion des patients intubés était moindre pour les patients traités par OHD (31 % dans le groupe OHD contre 43 % dans le groupe oxygénothérapie conventionnelle et 65 % dans le groupe VNI associée à l'OHD ; $p = 0,04$).

Les critères d'intubation, que nous avons précédemment discutés, étaient les mêmes pour les immunodéprimés. L'impact du recours à l'intubation et à la ventilation mécanique sur la morbidité et la mortalité est encore plus important chez les patients immunodéprimés [69,70]. Ainsi, l'intubation et le recours à la ventilation mécanique conduisaient à davantage de pneumonies nosocomiales et de chocs septiques dans le groupe VNI que dans le groupe OHD. Par conséquent, les patients traités par OHD avaient une mortalité moindre à j90 que ceux traités par oxygénothérapie conventionnelle ou OHD-VNI (respectivement 15 vs 27 et 46 % ; $p = 0,046$).

Par contre, dans une analyse post-hoc de l'étude princeps de Lemiale et al. menée chez des patients immunodéprimés, l'OHD comparée à l'oxygénothérapie conventionnelle n'a pas permis de réduire les taux d'intubation ou de mortalité [110].

L'absence de diminution significative de la fréquence respiratoire, la persistance d'une asynchronie thoracoabdominale [82] et un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bas [82,111] ont été rapportés comme des marqueurs d'échec de l'OHD et associés au recours à la ventilation invasive. Par analogie avec la VNI pour laquelle un retard à l'intubation chez les patients en échec de VNI pour IRA de novo pouvait être associé à une surmortalité, des études ont cherché à identifier des facteurs de risque d'échec d'OHD et un lien éventuel entre retard à l'intubation et mortalité. Un travail rétrospectif a étudié les caractéristiques de 175 patients ayant été intubés après un échec d'OHD soit au cours des 48 premières heures (130 patients), soit après 48 heures (45 patients) [112]. La mortalité était de 39,2 % dans le premier groupe et de 66,7 % dans le second ($p = 0,001$). Le meilleur pronostic des patients intubés au cours des 48 premières heures était confirmé dans une analyse en score de propension et après appariement. Ainsi, cette étude montre que le risque délétère de retarder l'intubation concerne également l'OHD.

OHD en complément de la VNI

La VNI instaurée précocement dans l'IRA hypoxémique permet son utilisation discontinue [69,81]. Ainsi, les patients en IRA hypoxémique traités par VNI bénéficient, entre les séances de VNI, d'une oxygénothérapie conventionnelle (sonde à oxygène, masque à haute concentration). Lors du débranchement de la VNI, on observe une aggravation de l'hypoxémie avec diminution du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, due au dérecrutement de certaines alvéoles pulmonaires.

L'altération des échanges gazeux au moment du débranchement de la VNI peut conduire à la dépendance vis-à-vis de la ventilation mécanique. En effet, le débit inspiratoire dans ces situations est élevé jusqu'à 32 l/min, et l'oxygénothérapie conventionnelle, dont le débit est limité à 15–20 l/min, est insuffisante pour garantir une concentration d'oxygène

constante et élevée au cours de l'inspiration [113]. L'OHD pourrait permettre de répondre à cette demande en oxygène, en minimisant la dilution de l'oxygène et de l'air et en garantissant ainsi des concentrations élevées en oxygène. Pour une FiO_2 réglée à 60 %, lorsque le débit de gaz réchauffés varie de 30 à 50 l/min, la FiO_2 calculée au niveau du pharynx est très proche de la FiO_2 administrée [114].

Nous menons actuellement une étude physiologique prospective randomisée et contrôlée avec l'hypothèse que, chez des patients en IRA hypoxémique sévère, l'oxygénothérapie par OHD permettrait d'obtenir entre les séances de VNI et par rapport à l'oxygénothérapie au masque à haute concentration un meilleur rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, une diminution du travail ventilatoire et un meilleur confort.

Au total : quelle place pour l'OHD dans l'IRA hypoxémique ?

Le rationnel pour utiliser l'OHD dans l'IRA hypoxémique est nettement plus faible que celui en faveur de la VNI en mode VS-AI-PEP.

Pour la VNI, plusieurs études prospectives randomisées et contrôlées ont démontré, surtout en présence d'immuno-dépression, une amélioration du pronostic de patients admis en réanimation avec une IRA hypoxémique sévère. Les techniques et l'application de la VNI continuent à évoluer, et les équipes ont acquis les compétences nécessaires pour en améliorer constamment la pratique. La VNI reste un art...

À l'inverse, nous ne disposons que d'un seul essai prospectif randomisé contrôlé évaluant l'intérêt de l'OHD seule, associée à la VNI et de l'oxygénothérapie conventionnelle dans le traitement de l'IRA hypoxémique. L'étude FLORALI est négative sur le critère principal de jugement. Le taux d'intubation excessif, observé dans une analyse post-hoc dans le groupe VNI-OHD chez les patients sévèrement hypoxémiques, s'explique de notre point de vue par le choix de certains critères d'intubation. Il conduisait à davantage de complications nosocomiales et de chocs septiques et logiquement à une surmortalité.

À la question « Y a-t-il une place pour l'OHD dans l'IRA hypoxémique ? », notre réponse est « non » pour le traitement en première intention. Par contre, il nous semble que l'OHD peut apporter un bénéfice entre les séances de VNI par rapport à l'oxygénothérapie au masque à haute concentration.

Liens d'intérêts : J.-P. Frat déclare des liens d'intérêts avec la société Fisher and Paykel Healthcare : prêts et achats de matériel pour des études cliniques ; remboursements trajets et hôtellerie pour congrès ; activité d'expertise.

Références

- Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L, (2000) Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 284: 2361–2367
- Chanques G, Constantin JM, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, Lefrant JY, Jaber S, (2009) Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 35: 996–1003
- Brochard L, (2017) Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: yes. *Intensive Care Med* 43: 250–252
- Brochard L, Slutsky A, Pesenti A, (2017) Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 438–442
- Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y, (2012) 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* 40: 1578–1585
- Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D, (1988) Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 15: 8–14
- Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ, (1991) Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 325: 1825–1830
- Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, Brun-Buisson C, Rauss A, Lemaire F, Harf A, (1990) Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 323: 1523–1530
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A, (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333: 817–822
- Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, Burns KE, Atallah AN, (2008) Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* CD005351
- Carteaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Schortgen F, Brochard L, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, (2016) Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med* 44: 282–290
- Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Razazi K, Lascarrou JB, Devaquet J, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Fartoukh M, Nseir S, Mercat A, Brochard L, Robert R, Thille AW; REVA Network, (2017) Predictors of Intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Crit Care Med* [in press]
- Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, Coudroy R, Petitpas F, Robert R, Thille AW, Girault C, (2015) Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 60: 170–178
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metureau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALLI Study Group; REVA Network, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185–2196
- Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR, (2010) High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 55: 408–413
- Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD, (2011) Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 37: 1780–1786
- Frat JP, Goudet V, Girault C, (2013) High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults. *Rev Mal Respir* 30: 627–643
- Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW, (2017) High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 5: 297
- Katz JA, Marks JD, (1985) Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 63: 598–607
- Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI, (2005) Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care* 50: 604–609
- Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M, (2008) Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 63: 938–940
- Parke RL, Bloch A, McGuinness SP, (2015) Effect of very-high-flow nasal therapy on airway pressure and end-expiratory lung impedance in healthy volunteers. *Respir Care* 60: 1397–1403
- Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP, (2011) The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 56: 1151–1155
- Luo JC, Lu MS, Zhao ZH, Jiang W, Xu B, Weng L, Li T, Du B, (2017) Positive end-expiratory pressure effect of 3 high-flow nasal cannula devices. *Respir Care* 62: 888–895
- Groves N, Tobin A, (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20: 126–131
- Parke R, McGuinness S, Eccleston M, (2009) Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Brit J Anaesth* 103: 886–890
- Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF, (2011) Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Brit J Anaesth* 107: 998–1004
- Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A, (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1207–1215
- Möller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, Schmid O, Tatkov S, (2015) Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* 118: 1525–1532
- Möller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, Becker S, Meyer G, Schmid O, Eickelberg O, Tatkov S, Nilius G, (2017) Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* 122: 191–197
- Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G, (2015) Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 60: 1369–1376
- Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G, (2017) Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 43: 1453–1463

33. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, Montini L, De Gaetano A, Navalesi P, Antonelli M, (2014) Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 282–288
34. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A, (2012) Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 38: 458–466
35. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, Seo HS, Suh HJ, Seo GJ, Kim EY, Hong SB, (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41: 623–632
36. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU, (2001) Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 27: 1718–1728
37. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G, (1999) Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1585–1591
38. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A, (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1438–1444
39. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP, (2001) Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344: 481–487
40. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, Kreit JW, Scierba FC, Stiller RA, Sanders MH, (2000) A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 807–813
41. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B, (1995) Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107: 761–768
42. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Clergue C, Aboab J, Rabbat A, Eon B, Guerin C, Georges H, Zuber B, Dellamonica J, Das V, Cousson J, Perez D, Brochard L, Azoulay E, (2016) Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive care medicine* 42: 82–92
43. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L, (2005) Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1112–1118
44. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS, (2003) Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326: 185
45. Masip J, Betbese AJ, Paez J, Vecilla F, Canizares R, Padro J, Paz MA, de Otero J, Ballus J, (2000) Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 356: 2126–2132
46. Masip J, Roque M, Sanchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA, (2005) Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 294: 3124–3130
47. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guerin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L, (2000) Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 284: 2352–2360
48. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C, (2013) Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 17: R269
49. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU, (2007) 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* 35: 18–25
50. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, Bumbasirevic V, Piquilloud L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Bauer PR, Arabi YM, Ranieri M, Antonelli M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, (2017) Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 67–77
51. Slutsky AS, Ranieri VM, (2013) Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 369: 2126–2136
52. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) 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* 342: 1301–1308
53. Dreyfuss D, Saumon G, (1993) Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 148: 1194–1203
54. Frat JP, Coudroy R, Ragot S, Constantin JM, Prat G, Mercat A, Boulain T, Girault C, Demoule A, Devaquet J, Nseir S, Charpentier J, Razazi K, Argaud L, Beuret P, Ricard JD, Robert R, Thille AW, (2017) Acute hypoxemic respiratory failure: which patients need intubation? *Ann Intensive Care* 7: S10
55. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ, (2012) 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* 308: 1651–1659
56. Garcia-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vazquez A, Ruano L, Magret M, Ferrer R, Masclans JR, Roca O, (2017) Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 45: 1845–1853
57. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP, (2016) 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* 315: 2435–2441
58. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne LM, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Chaize M, Renault A, Meert AP, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Darmon M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V, (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium — a groupe de recherche respiratoire en réanimation oncôhémato-logique study. *J Clin Oncol* 31: 2810–2818
59. Antonelli M, Conti G, Bufi G, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU, (2000) Noninvasive ventilation for

- treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 283: 235–241
60. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Theodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reignier J, Papazian L, Mehziari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E, (2015) Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1711–1719
 61. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Mercat A, Brochard L, Thille AW; REVA Network, (2016) 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* 4: 646–652
 62. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raouf SMOTTF, (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* [in press]
 63. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztymf B, Dreyfuss D, Ricard JD, (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ards: a 1-year observational study. *Respir Care* 60: 162–169
 64. Roca O, Messika J, Caralt B, Garcia-de-Acilu M, Sztymf B, Ricard JD, Masclans JR, (2016) Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: the utility of the ROX index. *J Crit Care* 35: 200–205
 65. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 294–323
 66. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (2000) 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* 342:1301–1308
 67. Stauffer JL, (1994) Complications of translaryngeal intubation In: Tobin MJ (ed) Principles and practice of mechanical ventilation. Marcel Dekker Inc., New York, pp 711–747
 68. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, Chastre J, (2003) Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring ≥ 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 31: 1373–1381
 69. Hilbert G, (2011) Optimizing noninvasive ventilation in hematological patients with acute respiratory failure. In: Azoulay E (ed) Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies. Springer-Verlag, pp 607–616
 70. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, Ehninger G, Schuler U, (2002) Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 28: 1294–1300
 71. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lemaire F, Isabey D, Harf A, (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333: 817–822
 72. Katz JA, Marks JD, (1985) Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 63: 598–607
 73. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L, (1997) Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 500–505
 74. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB, (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51: 2315–2323
 75. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ, (1991) Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with CPAP delivered by face mask. *N Engl J Med* 325: 1825–1830
 76. L’Her E, Duquesne F, Girou E, de Rosiere XD, Le Conte P, Renault S, Allamy JP, Boles JM, (2004) Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* 30: 882–888
 77. Gregg RW, Friedman BC, Williams JF, McGrath BJ, Zimmerman JE, (1990) Continuous positive airway pressure by face mask in pneumocystis carinii pneumonia. *Crit Care Med* 18: 21–24
 78. Gachot B, Clair B, Wolff M, Régnier B, Vachon F, (1992) Continuous positive airway pressure by face mask or mechanical ventilation in patients with human immunodeficiency virus infection and severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med* 18:155–159
 79. Delclaux C, L’Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L, (2000) Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 284: 2352–2360
 80. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU, (1998) A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339: 429–435
 81. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP, (2001) Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates and fever, a randomized trial. *N Engl J Med* 344: 481–487
 82. Sztymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD, (2011) Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 37: 1780–1786
 83. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G, (2015) Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 60: 1369–1376
 84. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A, (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1207–1215
 85. Mundel T, Feng S, Tatkov S, Schneider H, (1985) Mechanisms of nasal high flow on ventilation during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 114: 1058–1065
 86. Parke RL, McGuinness SP (2013) Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 58: 1621–1624
 87. Groves N, Tobin A (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20: 126–123
 88. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, Galia F, Futier E, Constantin JM, Jaber S, (2013) Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol* 79: 1344–1355
 89. Conférences de consensus en réanimation et médecine d’urgence (2006) Ventilation non invasive au cours de l’insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). Texte court : <http://www.srlf.org/mediateque/conferencerecommandations/cc/index.phtml>
 90. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A, (2003) Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory

- failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1438–1444
91. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, Rocco M, Maviglia R, Pennisi MA, Gonzalez-Diaz G, Meduri GU, (2007) 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* 35: 18–25
 92. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, Wang L, Ma Z, Shi L, Wei L, Li G, Yang L, Shi Z, Chen Y, Xu Q, Li W, Zhu X, Wang Z, Sun Y, Zhuo J, Liu Y, Li X, Wang C, (2012) Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 40: 455–460
 93. Ridgeon EE, Young PJ, Bellomo R, Mucchetti M, Lembo R, Landoni G, (2016) The fragility index in multicenter randomized controlled critical care trials. *Crit Care Med* 44: 1278–1284
 94. Hilbert G, Vargas F, Boyer A, Bui HN, (2012) Starting point to embark on a widespread use of noninvasive positive pressure ventilation in acute lung injury or early acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med* 40: 669–671
 95. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP, (2016) 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* 315: 2435–2441
 96. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, Campo FR, Brochard L, (2009) Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 37: 1921–1928
 97. Hilbert G, Boyer A, Vargas F (2014) Optimizing both noninvasive ventilation and antimicrobial approach in hematological patients with acute respiratory failure. *Rev Clin Esp* 214: 385–386
 98. Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU, (2000) Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. A randomized trial. *JAMA* 283: 235–241
 99. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America, (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388–416
 100. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Théodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reignier J, Papazian L, Mehziari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E; Groupe de recherche en réanimation respiratoire du patient d'onco-hématologie (GRRR-OH), (2015) Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1711–1719
 101. Patel BK, Kress JP (2015) The changing landscape of noninvasive ventilation in the intensive care unit. *JAMA* 314: 1697–1699
 102. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, Frange P, Lafaurie M, Legrand M, Meert AP, Mokart D, Naudin J, Pène F, Rabbat A, Raffoux E, Ribaud P, Richard JC, Vincent F, Zahar JR, Darmon M, (2016) Management of neutropenic patients in the intensive care unit (newborns excluded) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* 6: 90. doi:10.1186/s13613-016-0189-6.
 103. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P Members of the Steering Committee, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raouf S Members of The Task Force, (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 50. pii:1602426. doi:10.1183/13993003.02426-2016
 104. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottareau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Deléage-Métréau C, Richard JCM, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185–2196
 105. Spoletini G, Hill NS (2016) High-flow nasal versus noninvasive ventilation for hypoxemic respiratory failure: do we know enough? *Ann Thorac Med* 11: 163–166
 106. Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Schortgen F, Brochard L, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, (2016) Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med* 44: 282–290
 107. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun JP, Faucher M, Blache JL, Bisbal M, Sannini A, (2015) High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 41: 2008–2010
 108. Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, Lambert J, Rabbat A, Demoule A, Azoulay E, (2015) The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula vs Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Crit Care* 19: 380
 109. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Mercat A, Brochard L, Thille AW; REVA network, (2016) 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* 8: 646–652
 110. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Argaud L, Mayaux J, Guitton C, Rabbat A, Girault C, Kouatchet A, Vincent F, Bruneel F, Nyunga M, Seguin A, Klouche K, Colin G, Kontar L, Perez P, Meert AP, Benoit DD, Papazian L, Demoule A, Chevret S, Azoulay E, (2017) High-flow nasal cannula oxygenation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Crit Care Med* 45: e274–e280
 111. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztymf B, Dreyfuss D, Ricard JD, (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 60: 162–169
 112. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, Seo HS, Suh HJ, Seo GJ, Kim EY, Hong SB, (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 41: 623–632
 113. Gibson RL, Comer PB, Beckham RW, McGraw CP, (1976) Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. *Anesthesiology* 44: 71–73
 114. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H, (2011) Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxymetry, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesth Intensive Care* 39: 1103–1110