

# Étude FLORALI (*High-Flow Oxygen Therapy for the Resuscitation of Acute Lung Injury*) : intérêt de l'oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë non hypercapnique de l'adulte. Présentation d'un essai multicentrique, randomisé, contrôlé en ouvert

**FLORALI study (High-Flow Oxygen Therapy for the Resuscitation of Acute Lung Injury): use of nasal high-flow oxygen therapy in non-hypercapnic acute respiratory failure. Introduction to the study protocol**

J.-P. Frat · A. Thille · C. Girault · S. Ragot · REVA : Réseau européen de recherche en ventilation artificielle

Reçu le 21 septembre 2012 ; accepté le 30 septembre 2012  
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

J.-P. Frat (✉) · A. Thille

Service de réanimation médicale, CHRU Jean-Bernard,  
rue de la Milétrie, BP 577, F-86021 Poitiers cedex, France  
e-mail : Jean-Pierre.Frat@chu-poitiers.fr

C. Girault

Service de réanimation médicale, CHRU de Rouen,  
UPRES EA 3830-IFRMP.23, F-76000 Rouen, France

S. Ragot

CIC-P 802, CHRU Jean-Bernard, rue de la Milétrie,  
BP 577, F-86021 Poitiers cedex, France

## Comité scientifique :

Dr Jean-Pierre Frat : service de réanimation médicale  
et de médecine interne, CHU de Poitiers

Dr Christophe Girault : service de réanimation médicale,  
CHRU de Rouen

Réseau REVA : Pr Laurent Brochard, Pr Alain Mercat,  
Pr Jean-Christophe Richard, Dr Arnaud Thille

## Liste des investigateurs principaux de l'étude FLORALI :

Pr Argaud Laurent (CHU de Lyon E.-Herriot), Dr Beuret Pascal  
(CH de Roanne), Dr Boulain Thierry (CHR d'Orléans), Dr Collet  
François (CH de Saint-Malo), Dr Conrad Marie (CHU de Nancy),  
Pr Constantin Jean-Michel (CHU de Clermont-Ferrand), Dr Danin  
Pierre-Eric (CHU de Lyon-Sud), Dr Devaquet Jérôme (hôpital  
Foch), Pr Duguet Alexandre (CHU La Pitié-Salpêtrière), Dr Far-  
toux Muriel (CHU Tenon), Dr Frat Jean-Pierre (CHU de Poitiers),  
Dr Girault Christophe (CHU de Rouen), Pr Guerin Claude (CHU de  
Lyon La Croix-Rousse), Pr Klouche Kada (CHU de Montpellier),  
Dr Lesieur Olivier (CH de La Rochelle), Dr Mariot Jacques (hôpital  
de Metz), Dr Marque Sophie (CHU de Rennes), Pr Mercat Alain  
(CHU d'Angers), Pr Mira Jean-Paul (hôpital Cochin), Dr Saad  
Nseir (CHU de Lille), Dr Prat Gwénaél (CHU de Brest), Dr Quenot  
J.P. (CHU de Dijon), Pr Rabbat Antoine (hôpital Hôtel-Dieu, Paris),  
Dr Reignier Jean (CHD La Roche/Yon), Pr Ricard Jean-Damien  
(CHU de Colombes), Dr Rigaud Jean-Philippe (CHG de Dieppe),  
Jean Roseler (UCL Bruxelles), Dr Thille Arnaud/Dr Razazi Keyvan  
(CHU Mondor), Pr Vargas Frédéric (CHU de Bordeaux).

**Résumé** L'intérêt de la ventilation non invasive (VNI) dans la prise en charge de la pneumopathie hypoxémiant du sujet immunocompétent est controversé, avec un taux d'échec aboutissant à une intubation trachéale dans environ 60 % des cas. L'oxygénothérapie à haut débit nasale avec humidification (O<sub>2</sub>-HDN) est une nouvelle technique assurant une FiO<sub>2</sub> élevée et une pression expiratoire positive. L'étude FLORALI a pour but d'évaluer l'utilisation de l'O<sub>2</sub>-HDN dans l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique, seule, associée à la VNI ou comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle. *Patients et méthode* : Cette étude multicentrique, randomisée, ouverte, contrôlée a pour but de comparer trois stratégies d'oxygénation dans la prise en charge précoce et non invasive de l'IRA hypoxémique non hypercapnique : l'association VNI/O<sub>2</sub>-HDN, l'O<sub>2</sub>-HDN seule et l'O<sub>2</sub> seule. Les patients sont inclus si les critères suivants sont réunis : dyspnée de repos sévère avec mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 25 cycles par minute, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur ou égal à 300 mmHg sous O<sub>2</sub> au masque à haute concentration et PaCO<sub>2</sub> inférieure ou égale à 45 mmHg. L'objectif principal est de montrer une réduction significative du taux d'intubation dans les groupes traités selon une stratégie comprenant l'O<sub>2</sub>-HDN. Ainsi, 300 patients sont nécessaires pour mettre en évidence une différence absolue de 20 % entre les deux groupes. On estime, en effet, à 60 % le recours à la ventilation invasive dans le groupe O<sub>2</sub> et l'on souhaite montrer qu'elle n'est que de 40 % dans les groupes O<sub>2</sub>-HDN et VNI/O<sub>2</sub>-HDN. Cette étude bénéficie du soutien du Réseau européen de recherche en ventilation artificielle (REVA).

**Mots clés** Ventilation non invasive · Insuffisance respiratoire aiguë · Oxygénothérapie à haut débit nasale · Essai randomisé

**Abstract** The use of non-invasive ventilation (NIV) in non-immunosuppressed patients with acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory failure is controversial. About 60% of the patients treated with NIV require intubation with a high mortality rate. Nasal high-flow oxygen therapy (NHFO) is a recent device with possible beneficial effects as delivering high  $\text{FiO}_2$  and improving comfort between NIV sessions. The FLORALI study aims to evaluate the use of NHFO in non-immunosuppressed patients with acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory failure. *Patients and methods:* we are conducting a randomized multicentric study comparing three strategies of ventilation support in patients admitted to the intensive care unit (ICU) for acute hypoxemic respiratory failure: 1) standard oxygen therapy, 2) NHFO, and 3) NHFO associated with NIV for at least 8 h per day during three days. All patients admitted to the ICU for acute respiratory failure can be included if presenting respiratory rate  $\geq 25$  breaths per minute, hypoxemia defined by  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $\leq 300$  mmHg using at least 10 l/min oxygen,  $\text{FiO}_2$  being measured using an oxygen analyzer located in the mask, and  $\text{PaCO}_2 \leq 45$  mmHg. The main objective is to compare rates of intubation with each of the three tested strategies. A sample of 300 patients (100 patients in each group) is required to detect a 20% reduction in the intubation rate, considering an intubation rate of 60% in the standard group and of 40% in the groups using NHFO. This study is supported by the REVA group.

**Keywords** Non-invasive ventilation · Acute respiratory failure · Nasal high-flow oxygen · Randomized clinical trial

## Introduction

Au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémique, la ventilation mécanique invasive (après intubation trachéale) est la procédure classique de suppléance devant l'échec de l'oxygénothérapie conventionnelle. Elle est, cependant, grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes [1]. Environ 60 % des patients admis en réanimation pour pneumopathie communautaire nécessitent une ventilation mécanique [2], mais seulement 13 % bénéficient de ventilation non invasive (VNI) toute pathologie confondue [3]. La VNI a été proposée comme alternative à l'intubation immédiate en complément de l'oxygénothérapie conventionnelle dans l'IRA hypoxémique depuis les années 1990. Elle a montré une diminution des complications liées au séjour en réanimation par rapport à la ventilation mécanique

invasive [4–8]. Cependant, la VNI n'a pas fait la preuve de sa supériorité sur l'oxygénothérapie standard dans la prise en charge des pneumopathies hypoxémiantes du sujet immuno-compétent et n'est pas encore recommandée [9–15]. Le taux d'échec de la VNI au cours des IRA hypoxémiques en réanimation est important et varie de 21 à 70 %, selon les études et les populations étudiées [9–15]. Ces échecs aboutissent à l'instauration d'une ventilation invasive après intubation trachéale. La disparité du taux d'échec entre les études s'explique par une grande hétérogénéité des patients étudiés : œdème pulmonaire, décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pneumonies communautaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou *acute lung injury* (ALI)... Le bénéfice de la VNI instaurée précocement est à l'évidence plus marqué pour les IRA hypercapniques secondaires à une décompensation de BPCO, pour les IRA hypoxémiques secondaires à un œdème pulmonaire cardiogénique ou encore au cours des états d'immunosuppression [9,12,16,17].

Peu d'études ont analysé spécifiquement les patients admis en réanimation pour pneumonie communautaire ou IRA sans BPCO. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'intérêt de l'oxygénothérapie humidifiée à haut débit par interface nasale ( $\text{O}_2$ -HDN), associée à la VNI ou comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle dans le traitement de l'IRA hypoxémiante de l'adulte. Ses caractéristiques lui offrent une place potentielle seule ou associée à la VNI, dans cette situation où le bénéfice de la VNI seule est discuté.

## Justification scientifique et données de la littérature

Pour mieux comprendre l'intérêt d'une stratégie d'oxygénothérapie comprenant l' $\text{O}_2$ -HDN ou l'association VNI/ $\text{O}_2$ -HDN, il convient de reprendre les études rapportant :

- l'intérêt de la VNI par rapport à d'autres techniques d'oxygénation (oxygénation standard haute concentration ou ventilation invasive d'emblée) dans les IRA ;
- le taux d'échec de la VNI dans ces indications ;
- les critères d'échec de la VNI.

## Intérêt de la VNI

**Wysocki et al. en 1995 [9]** : Cette étude a comparé l'efficacité de la VNI et de l'oxygénothérapie conventionnelle chez 41 patients admis en réanimation pour IRA hypoxémique ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  à 200 et 213 mmHg respectivement dans chaque groupe,  $p = 0,45$ ). Les patients ayant une BPCO ont été exclus. Le recours à l'intubation trachéale et la morbidité n'étaient pas différents dans chaque groupe. Il n'a donc

pas été mis en évidence de supériorité de la VNI par rapport au groupe témoin. Le recours à l'intubation trachéale était de 62 et 70 % respectivement dans les groupes VNI et témoin. Cependant, dans la population étudiée, les causes de détresse respiratoire étaient majoritairement un œdème pulmonaire ou des complications postopératoires. L'analyse post hoc montrait un bénéfice de la VNI dans le groupe des patients hypercapniques ( $> 45$  mmHg), avec une diminution du taux d'intubation, de la durée de séjour et de la mortalité.

**Antonelli et al. en 1998** [10] : Cette étude a comparé la VNI à la ventilation invasive chez 64 patients admis en réanimation pour IRA hypoxémique. Les patients avec BPCO et immunodéprimés avaient été exclus. L'amélioration de l'hématose était identique dans chaque groupe, et seulement 31 % des patients sous VNI avaient bénéficié d'une intubation trachéale avec ventilation invasive. Les patients du groupe VNI avaient un meilleur pronostic : leur mortalité était réduite (28 versus 47 %), de même que les complications et la durée de séjour. Cependant, la population étudiée était hétérogène. En effet, des patients admis pour œdème pulmonaire, détresse respiratoire aiguë en postopératoire avaient été inclus, et seulement 16 et 12 % des patients respectivement dans chaque groupe avaient une pneumopathie hypoxémiante.

**Confalonieri et al. en 1999** [12] : Cette étude multicentrique a analysé les effets de la VNI (intubation trachéale, complication en réanimation, durée de ventilation, mortalité) et de l'oxygénothérapie conventionnelle chez 56 patients admis pour IRA secondaire à une pneumopathie communautaire. Les auteurs rapportaient un bénéfice de la VNI en termes de recours à la ventilation, de durée de ventilation, de morbidité et de mortalité. Cependant, 41 % des patients présentaient une BPCO, et les patients hypercapniques n'avaient pas été exclus. Dans le sous-groupe de patients sans BPCO, les différences observées entre les patients bénéficiant de la VNI et de l'oxygénothérapie conventionnelle n'étaient plus significatives.

**Antonelli et al. en 2001** [11] : Cette étude multicentrique a analysé le recours à l'intubation trachéale au cours de la VNI et ses critères d'échec chez 354 patients similaires à ceux de l'étude de 1998 décrite plus haut, admis en réanimation pour IRA hypoxémique. Le recours à l'intubation trachéale après VNI était similaire à celui de l'étude de 1998, soit de 30 %. Bien que les effectifs fussent importants, la population était peu homogène. L'analyse en sous-groupes montrait que les patients admis pour œdème pulmonaire cardiogénique étaient moins souvent en échec de VNI. Les patients admis pour SDRA ou pneumonie étaient plus souvent en échec, en l'absence d'amélioration après une heure de VNI. Tout comme dans l'étude précédente du même auteur, il n'y avait pas de comparaison de stratégie entre VNI et  $O_2$ .

**Jolliet et al. en 2001** [17] : Cette étude monocentrique a analysé les effets de la VNI sur les signes de détresse respiratoire aiguë, l'hématose, le séjour en réanimation (notamment le recours à la ventilation invasive) et la charge en soins infirmiers chez 24 patients admis pour pneumopathie communautaire hypoxémiante ( $PO_2/FIO_2 < 250$  mmHg). Les auteurs concluaient que la VNI permettait d'améliorer significativement l'hématose (de  $104 \pm 48$  à  $153 \pm 49$  mmHg) et de diminuer la fréquence respiratoire.

**Ferrer et al. en 2003** [13] : Ces auteurs ont comparé les effets de la VNI à l'oxygénothérapie conventionnelle, sur le recours à l'intubation trachéale, les signes de détresse respiratoire aiguë, la mortalité chez 105 patients au cours d'une étude multicentrique. Les patients avec BPCO et/ou en hypercapnie étaient exclus. Les résultats étaient en faveur de la VNI qui permettait de diminuer le recours à l'intubation, améliorait l'hématose et la dyspnée, diminuait les complications septiques et la mortalité à j90. Cependant, parmi les causes d'IRA, un tiers correspondait à un œdème pulmonaire cardiogénique, et il ne restait finalement qu'un tiers de pneumonies.

Au total, il semble donc que la VNI améliore significativement l'hématose, de manière similaire à la ventilation invasive et que ses bénéfices potentiels soient de diminuer la durée de séjour en réanimation, la morbidité et la mortalité. Bien que ces différentes études aient exclu de leur population les patients avec BPCO, les patients analysés restent hétérogènes. En effet, les causes d'IRA sont multiples et comprennent particulièrement des œdèmes pulmonaires cardiogéniques, des détresses respiratoires postopératoires dont le pronostic est très différent des pneumopathies hypoxémiantes.

### Échec de la VNI dans les IRA hypoxémiques

Le pourcentage d'échec au cours de la VNI ou de recours à l'intubation trachéale varie largement de 21 à 70 % selon les études, et le pronostic global des patients (morbidité et mortalité) est parallèle à ce taux d'échec. Ces grandes différences entre les études peuvent s'expliquer par une grande hétérogénéité des causes d'IRA dans les populations étudiées. Les études résumées dans le Tableau 1 et rapportant le taux d'échec de la VNI ne comparent pas des stratégies différentes d'oxygénothérapie, comme par exemple la VNI et l'oxygénothérapie conventionnelle. L'analyse des sous-groupes de patients admis pour pneumopathies montre des échecs de VNI variant entre 31 et 68 %. Cependant, la comparaison de ces résultats est difficile en raison de critères d'inclusion et des objectifs différents selon les études. Parmi les études comparant la VNI à l'oxygénothérapie conventionnelle (Tableau 2), deux études [9,13] concernent les patients sans BPCO présentant une IRA, mais elles montrent des résultats différents. Dans l'étude de Wysocki et al. [9], aucune différence n'est rapportée entre les groupes, alors que Ferrer et al.

**Tableau 1** Récapitulatif des études rapportant l'incidence des échecs du traitement des insuffisances respiratoires aiguës hypoxémiantes par ventilation non invasive, sans comparaison de stratégie d'oxygénation

	Patients	n	Objectifs	IOT après VNI	Intérêt de l'étude	Critiques	Messages
Antonelli et al. (1998) [10]	IRA hypoxémique	64	Comparaison VNI et VI	31 %	Exclusion BPCO, immunodéprimé	Population hétérogène	VNI aussi efficace que VI, avec moins de complications pendant séjour
Jolliet et al. (2001) [17]	IRA hypoxémique Pneumopathie communautaire	24	Analyse effet VNI sur hématoxe, clinique, séjour en réanimation	66 %	Exclusion BPCO et OAP	Pas de groupe témoin	La VNI améliore l'hématoxe, diminue la FR
Antonelli et al. (2001) [11]	IRA hypoxémique	354	Analyse critères d'échec de la VNI	30 % (50 % dans sous-groupe pneumonie)	Exclusion BPCO Effectif important	– Analyse en sous-groupe – OAP, traumatisme thoracique	– Bénéfice de la VNI chez les patients sélectionnés
Domenighetti et al. (2002) [18]	IRA pneumonie communautaire et œdème pulmonaire cardiogénique	23	Comparaison effets VNI dans pneumonie et œdème pulmonaire	38 % dans groupe pneumonie	Groupes clairement définis	Effectif réduit	– VNI efficace sur l'hématoxe – Pronostic différent entre OAP et pneumonie
Antonelli et al. (2007) [20]	SDRA	147	Effets de la VNI	46 %	SDRA (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200)	1/3 des SDRA sélectionnés sont inclus	Bénéfice de la VNI précoce au cours du SDRA

FR : fréquence respiratoire ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; IOT : intubation orotrachéale ; VNI : ventilation non invasive ; VI : ventilation invasive ; O<sub>2</sub> : oxygénothérapie conventionnelle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; OAP : œdème pulmonaire cardiogénique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

[13] ont montré une diminution du recours à la ventilation invasive chez les patients ayant bénéficié de la VNI : 28 versus 62 % respectivement dans chacune de ces deux études. L'incidence des chocs septiques et la mortalité à j90 chez les patients ayant bénéficié de la VNI sont également diminuées [13]. Une explication possible est l'exclusion des patients présentant une hypercapnie dans l'étude de Ferrer et al. Dans l'étude de Wysocki et al., l'hypercapnie est présente chez un tiers des patients admis pour pneumopathie, laquelle témoignerait alors d'un épuisement respiratoire et donc de l'instauration probablement trop tardive de la VNI pour garantir un succès similaire de cette technique. Les autres études sont en faveur de la VNI ; cependant, les populations sont là encore hétérogènes (BPCO, œdème pulmonaire cardiogénique, traumatisme thoracique, détresse respiratoire postopératoire).

### Critères d'échec de la VNI

Deux études ont analysé les critères d'échec de la VNI dans l'IRA hypoxémiant chez le sujet immunocompétent. Dans

la première d'Antonelli et al. [11], les facteurs de risques retrouvés étaient l'âge supérieur ou égal à 40 ans, un score de SAPSII supérieur ou égal à 35, les IRA secondaires à un SDRA ou à une pneumonie, la persistance d'une hypoxémie (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 146 mmHg) après une heure de VNI. Cependant, les auteurs étaient prudents dans leur conclusion et n'incitaient pas à réserver la VNI à une population ciblée ; ils suggéraient par contre d'identifier au mieux les facteurs de risque d'échec pour améliorer la prise en charge des patients en IRA hypoxémique. La seconde étude a comparé les critères d'échec de la VNI utilisée dans les décompensations de BPCO en hypercapnie versus les autres situations [21]. Les facteurs de risque d'échec de la VNI rapportés étaient un score APACHE II élevé pour les deux groupes et une IRA secondaire à une pneumonie compliquée d'hypercapnie. Les facteurs prédictifs d'échec de la VNI décrits par Adda et al. [22] chez les patients immunodéprimés d'hématologie étaient un SDRA, une fréquence respiratoire élevée et la présence d'une défaillance hémodynamique ou rénale. L'étude de Jolliet et al. [17] rapportait, comme cause principale d'arrêt de la VNI, l'intolérance à la technique (inconfort

**Tableau 2** Récapitulatif des études dont les objectifs comprenaient l'évaluation du recours à la ventilation invasive chez les patients admis pour insuffisances respiratoires aiguës hypoxémiantes au cours de deux stratégies d'oxygénation : ventilation non invasive et oxygénothérapie standard

	Patients	n	Objectifs	IOT VNI/O <sub>2</sub> (%)	Intérêt de l'étude	Critiques	Messages
Wysocki et al. (1995) [9]	IRA Non BPCO	41	Recours IOT	62/70	Exclusion BPCO	Causes multiples, sous-groupes réduits	– Pas de différence – Bénéfice VNI chez hyper-CO <sub>2</sub> (intubation, séjour, mortalité)
Confalonieri et al. (1999) [12]	IRA avec pneumonie communautaire	56	Recours IOT	21/61	Pneumonie communautaire sévère	BPCO nombreux	– Bénéfice VNI chez tous (↘ intubation, durée de séjour, complications) – ↘ mortalité chez BPCO
Martin et al. (2000) [19]	IRA Toute cause confondue	61	Durée de séjour Recours IOT	28/59		Causes d'hypoxémie non définie Beaucoup d'hypercapnie	Bénéfice VNI dans IRA hypoxémique et hyper-CO <sub>2</sub> (↘ intubation)
Ferrer et al. (2003) [13]	IRA hypoxémique Non BPCO Non hyper-CO <sub>2</sub>	105	Recours IOT	25/52	Exclusion BPCO et hypercapnie	1/3 OAP inclus	Bénéfice VNI pneumonie communautaire (↘ intubation, mortalité, séjour)

IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; hyper-CO<sub>2</sub> : hypercapnique ; IOT : intubation orotrachéale ; VNI : ventilation non invasive ; O<sub>2</sub> : oxygénothérapie conventionnelle ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; OAP : œdème pulmonaire cardiogénique.

du masque). Après l'interruption de la séance de VNI, les bénéfices en termes d'oxygénation étaient perdus au bout de 30 minutes. Dans une étude plus récente d'Antonelli et al. où la VNI était réalisée à la phase précoce du SDRA, les critères d'échec rapportés étaient l'hypoxémie persistante après une heure de VNI ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 175$  mmHg) et un SAPSII supérieur à 34 [20].

En synthèse, il manque des données sur la meilleure stratégie d'oxygénation dans les pneumopathies hypoxémiantes, dont l'utilisation de la VNI. Les études publiées rapportent des effectifs insuffisants pour conclure définitivement sur le bénéfice potentiel d'une prise en charge par VNI au cours des pneumopathies hypoxémiantes. Les critères d'échec de la VNI le plus souvent décrits sont l'inconfort du masque, l'hypoxémie profonde ou persistante, les pneumonies notamment compliquées d'hypercapnie, le SDRA, les défaillances d'organes ou encore un score de gravité élevé à l'admission. Cependant, Antonelli et al. ont montré que la VNI précoce dans le SDRA présente encore un intérêt en termes de mortalité, même si le taux d'échec (aboutissant à l'intubation

trachéale) peut paraître élevé à 46 % [20]. L'hypoxémie persistante après la VNI ou s'aggravant 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 [23] 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 [24]. Dans une étude récente, il est montré que l'oxygénothérapie à haut débit permet de répondre à cette demande en oxygène, en minimisant la dilution de l'oxygène dans l'air et en garantissant des concentrations élevées en oxygène : pour une  $\text{FiO}_2$  administrée de 60 %, lorsque le débit de gaz frais varie de 30 à 50 l/min, la  $\text{FiO}_2$  calculée au niveau du pharynx est très proche de la  $\text{FiO}_2$  administrée [25]. De plus, ces débits élevés en gaz frais permettent de générer une pression positive dans les voies aériennes de manière non occlusive avec pour effet potentiel d'améliorer les rapports ventilation-perfusion [26,27]. L'absence d'interface occlusive, telle qu'un masque, améliore le confort, la tolérance de cette méthode d'oxygénation en assurant une



FiO<sub>2</sub> élevée pendant l'inspiration et une pression positive expiratoire des voies aériennes. Ainsi, l'oxygénothérapie à haut débit associée à la VNI peut éviter les épisodes d'hypoxémie au débranchement de VNI, améliorer le confort du patient (en diminuant le nombre et la durée des séances de VNI) et permettre la poursuite d'un traitement non invasif en évitant l'intubation trachéale et la ventilation invasive.

## Hypothèses et objectifs

L'hypothèse de travail est que l'O<sub>2</sub>-HDN seule ou associée à la VNI dans l'IRA hypoxémique permet de réduire le nombre d'intubations trachéales. L'objectif principal est donc de comparer le nombre de patients nécessitant une intubation trachéale et une ventilation invasive en réanimation au cours d'une IRA hypoxémique, selon trois stratégies d'oxygénothérapie différentes : l'association VNI/O<sub>2</sub>-HDN, l'O<sub>2</sub>-HDN seule et O<sub>2</sub> seule.

Les objectifs secondaires sont de comparer dans chacun des trois groupes le nombre de patients réunissant les critères d'intubation trachéale dans chacun des groupes, la mortalité, la morbidité, la durée de ventilation mécanique invasive, la tolérance des techniques et les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital.

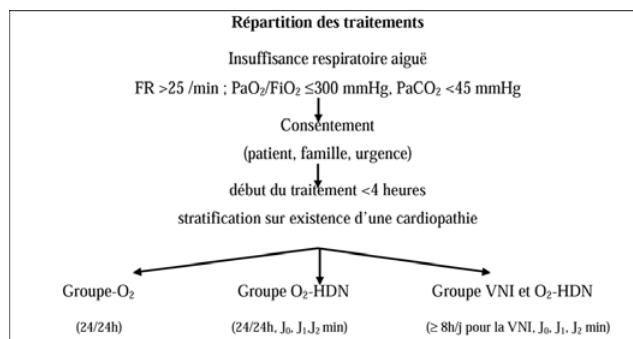
## Matériel et méthodes

### Schéma de l'étude

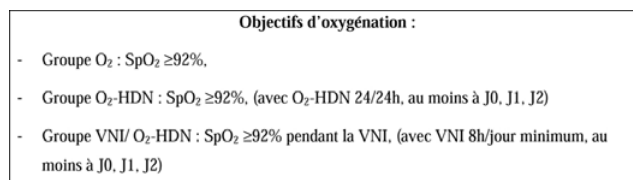
Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, interventionnelle, comparative en groupes parallèles. Il s'agit de comparer trois traitements au cours de l'IRA hypoxémique : l'association VNI/O<sub>2</sub>-HDN, l'O<sub>2</sub>-HDN seule et l'O<sub>2</sub> seule (Fig. 1). Les patients sont répartis dans chacun des trois groupes selon un ratio de 1:1:1 et seront suivis trois mois.

### Participants

Tous les patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique dans les services de réanimation participant sont éligibles et inclus si les conditions sous-jacentes sont remplies. Après randomisation et stratification sur l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, les patients sont répartis dans trois bras différents selon la stratégie d'oxygénation (Fig. 1). Les objectifs d'oxygénation sont similaires dans tous les bras de l'étude quelle que soit la stratégie d'oxygénation appliquée (Fig. 2).



**Fig. 1** Déroulement de l'étude et répartition des groupes. O<sub>2</sub> : oxygénothérapie conventionnelle ; O<sub>2</sub>-HDN : oxygénothérapie nasale à haut débit et humidifiée ; VNI : ventilation non invasive ; Min : durée minimale



**Fig. 2** Prise en charge des groupes O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-OHD et VNI/O<sub>2</sub>-OHD. O<sub>2</sub> : oxygénothérapie conventionnelle ; O<sub>2</sub>-HDN : oxygénothérapie nasale à haut débit et humidifiée ; VNI : ventilation non invasive

### Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de 18 ans ou plus, admis en réanimation pour IRA et non hypercapnique, présentant les critères suivants sont sélectionnés : dyspnée de repos sévère avec mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 25 cycles par minute, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur ou égal à 300 mmHg sous oxygénothérapie conventionnelle au masque à haute concentration (la FiO<sub>2</sub> du mélange gazeux inspiré est déterminée par un analyseur d'oxygène dont le capteur est placé dans le masque à oxygène) et PaCO<sub>2</sub> inférieure ou égale à 45 mmHg.

### Critères d'exclusion

- Personne mineure, personne majeure protégée au sens de la loi, personne non affiliée ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ;
- patient se trouvant en période d'exclusion suite à la participation à une autre étude biomédicale ;
- femme enceinte ;

- contre-indication absolue à la VNI (critères retenus par la conférence de consensus de 2006), notamment patient non coopérant ou opposant à la technique, pneumothorax non drainé, vomissements incoercibles, hémorragie digestive haute, traumatisme craniofacial grave, obstacle des voies aériennes supérieures ;
- antécédent : asthme, exacerbation d'une pathologie respiratoire chronique, notamment BPCO évoluée (stades II et III), dilatation des bronches, mucoviscidose, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, fibrose pulmonaire ;
- œdème aigu pulmonaire cardiogénique ;
- indication urgente à l'intubation trachéale (par exemple : arrêt circulatoire, arrêt respiratoire imminent, bradypnée inférieure à 12 cycles par minute, pauses respiratoires) ;
- PaCO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 45 mmHg ;
- existence d'une défaillance d'organe autre que respiratoire : défaillance hémodynamique sévère définie par une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 90 mmHg ou un traitement par catécholamines, ou des troubles du rythme ventriculaire graves ; défaillance neurologique définie par un trouble de la conscience (score de Glasgow  $\leq$  12) ou une agitation ;
- aplasie profonde (globules blancs  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  ou polynucléaires neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$ ) ;
- limitation ou abstention thérapeutique, survie inférieure ou égale à 30 jours.

### **Méthode d'oxygénation (intervention)**

Les différentes stratégies d'oxygénation utilisées dans l'étude sont l'oxygénothérapie conventionnelle, l'O<sub>2</sub>-HDN seule et la VNI associée à l'O<sub>2</sub>-HDN. Ci-dessous sont décrites leurs procédures de réalisation et les objectifs d'oxygénation.

#### **VNI**

La VNI est délivrée chez un patient en position proclive à 45°. Le masque facial (type Fisher & Payckel) est adapté à la morphologie du patient et maintenu sur le visage à l'aide d'un harnais afin de minimiser les fuites. Un pansement hydrocolloïde peut être en plus placé sur l'arête nasale. La VNI est réalisée à l'aide d'un ventilateur de type « ventilateur lourd de réanimation » comportant un mode de VNI (Dräger® Evita 2 dura, Evita 4 et Evita XL, Siemens® Servo i). Un système humidificateur chauffant (Fisher & Payckel Healthcare, Kendall, Hudson...) est monté sur un circuit double branche relié à un masque de type facial. La VNI est mise en place dès la survenue des signes d'IRA et d'hypoxémie dans le groupe sélectionné. Le ventilateur est réglé en mode ventilation spontanée avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive. Le niveau d'aide inspiratoire est réglé initialement

entre 6 et 14 cmH<sub>2</sub>O afin d'obtenir un volume courant expiré de 7 à 10 ml/kg de poids idéal, avec une fréquence respiratoire inférieure ou égale à 25 cycles par minute. La FiO<sub>2</sub> et le niveau de pression téléexpiratoire positive (PEP) sont réglés afin d'obtenir une SpO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 92 % ou une PaO<sub>2</sub> entre 65–80 mmHg avec une FiO<sub>2</sub> minimale. Le seuil de déclenchement inspiratoire ou trigger inspiratoire et la pente inspiratoire sont réglés jusqu'à disparition de la contraction des muscles accessoires de la respiration et obtention du confort du patient. Le temps inspiratoire est compris entre 0,8 et 1 seconde par réglage soit de la durée du temps inspiratoire, soit du trigger expiratoire. Les paramètres ventilatoires sont ajustés sur les données cliniques, du monitoring continu de la SpO<sub>2</sub>, et de l'analyse des gaz du sang artériels. Les durées des séances de VNI sont de huit heures par jour au minimum. Les séances de VNI sont reprises immédiatement ou plus précocement lorsque la SpO<sub>2</sub> est inférieure ou égale à 92 %, et la fréquence respiratoire devient supérieure ou égale à 25 cycles par minute. Entre les séances de VNI, le patient bénéficie d'une oxygénothérapie nasale humidifiée réchauffée à haut débit. Le traitement est poursuivi au minimum de huit heures par jour durant j0, j1, j2. Sa poursuite au-delà de j2 est conditionnée par l'évolution de la pathologie sous-jacente : les séances de VNI sont interrompues à partir de j3 lorsque la fréquence respiratoire est inférieure à 25 cycles/minute et la FiO<sub>2</sub> inférieure à 40 % (pour une SpO<sub>2</sub>  $\geq$  92 %).

### **Oxygénothérapie conventionnelle (O<sub>2</sub>) et humidifiée à haut débit (O<sub>2</sub>-HDN)**

L'oxygénothérapie nasale à haut débit est délivrée par une canule nasale, associée à un système humidificateur chauffant (Optiflow®, Fisher & Payckel, Auckland, NZ), utilisé habituellement sur les « respirateurs lourds de réanimation ». L'insufflation des gaz frais se fait via un débitmètre (haut débit : 30 à 50 l/min) monté sur un mélangeur air-oxygène (FiO<sub>2</sub> de 21 à 100 %) ou via certains respirateurs de réanimation (Dräger Evita XL, avec des réglages identiques de débit et de FiO<sub>2</sub>). L'O<sub>2</sub>-HDN et l'O<sub>2</sub> sont administrées selon les besoins du patient et l'évolution des signes de détresse respiratoire aiguë afin d'obtenir une saturation artérielle en oxygène supérieure ou égale à 92 %, et pour l'O<sub>2</sub>-HDN un débit de gaz entre 30 et 50 l/min adapté selon la tolérance du patient (Fig. 2). Le traitement est poursuivi au minimum durant j0, j1, j2. Au-delà de j2, sa poursuite est conditionnée par l'évolution de la pathologie sous-jacente : l'O<sub>2</sub>-HDN peut être interrompue et relayée par une oxygénothérapie conventionnelle, lorsque la FiO<sub>2</sub> est inférieure à 30 % avec une SpO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 92 %, et la fréquence respiratoire est inférieure à 25 cycles/minute pendant au moins six heures. Le Tableau

**Tableau 3** Proposition de décroissance des besoins en oxygène couplée à la décroissance des débits de gaz du système d'oxygénothérapie nasale à haut débit

<b>FiO<sub>2</sub></b>	21–30 %	30–40 %	40–60 %	60–100 %
<b>Débit gaz frais</b>	30 l/min	30–40 l/min	40–50 l/min	50–70 l/min
FiO <sub>2</sub> : fraction inspirée en O <sub>2</sub> .				

3 propose un schéma de décroissance des besoins en oxygène couplée à la décroissance des débits de gaz du système d'O<sub>2</sub>-HDN.

### Définitions des critères de jugement

- Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal est l'échec de la stratégie d'oxygénation défini comme la nécessité d'une intubation trachéale pendant le séjour en réanimation, au cours de chacune des trois stratégies (VNI/O<sub>2</sub>-HDN, O<sub>2</sub>-HDN et O<sub>2</sub>). Le motif de l'instauration de la ventilation invasive doit alors être renseigné.

- Critères d'évaluation secondaires

Il s'agit d'analyser les effets de chacune des stratégies en termes de morbidité, durée de ventilation mécanique invasive, tolérance des techniques, durée de séjour et mortalité sur les critères d'évolution clinique :

- nombre de patients ayant réuni les critères de défaillance respiratoire et les critères d'intubation trachéale ;
- nombre de séances et durée de la VNI, durée de ventilation mécanique invasive ;
- tolérance des techniques de VNI et O<sub>2</sub>-HDN par utilisation d'une échelle visuelle analogique (EVA) [28,29] ;
- facteurs de risque d'échec VNI, O<sub>2</sub>-HDN, O<sub>2</sub> conventionnelle ;
- impact clinique : dyspnée (score de dyspnée), fréquence respiratoire, impact sur hématose ;
- survenue de complications non présentes à l'admission : événement cardiovasculaire (troubles du rythme, ischémie myocardique), pneumopathie nosocomiale, choc septique, recours aux amines, durée de séjour, mortalité en réanimation, mortalité à j90.

La *tolérance de chacune des techniques* est mesurée à la fin des trois premières séances. La *dyspnée* sera évaluée au même rythme que la tolérance par un score de dyspnée, défini ci-joint : +2, amélioration importante ; +1, légère amélioration ; 0, pas de changement ; -1, légère détérioration ; -2, détérioration importante.

### Définitions des événements

- Critère d'intubation trachéale et ventilation invasive

Les critères prédéterminés pour l'intubation trachéale et l'instauration de la ventilation invasive sont les suivants, un seul critère est suffisant :

- défaillance respiratoire, avec au moins deux des critères suivants : signes de détresse respiratoire persistant ou se majorant après traitement, fréquence respiratoire supérieure à 40/minute, pH inférieur à 7,35, SpO<sub>2</sub> inférieure à 90 % plus de cinq minutes non expliquée par des problèmes techniques, intolérance à la VNI, dépendance de la VNI supérieure à 12 heures ;
- défaillance hémodynamique définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou recours à des amines vasopressives ;
- défaillance neurologique définie par un trouble de la conscience (score de Glasgow < 12) ou une agitation.

- Critères de défaillance respiratoire

Les patients sélectionnés dans les groupes O<sub>2</sub>-HDN et O<sub>2</sub> peuvent bénéficier du traitement par VNI/O<sub>2</sub>-HDN en cas de défaillance respiratoire. La défaillance respiratoire est définie par au moins deux des critères suivants : des signes de détresse respiratoire persistant ou se majorant après traitement, une fréquence respiratoire supérieure à 40/minute, un pH inférieur à 7,35, une SpO<sub>2</sub> inférieure à 90 % de plus de cinq minutes non expliquée par des problèmes techniques. Ces patients sont classés comme étant en échec de la stratégie initiale d'oxygénothérapie et ayant réuni les critères d'intubation trachéale et de ventilation invasive dans l'analyse du critère de jugement secondaire.

### Méthodologie statistique

- Nombre de sujets nécessaires

Aucune donnée n'est disponible concernant le pourcentage de patient en échec de l'O<sub>2</sub>-HDN seule au cours du traitement de l'IRA hypoxémique. Cependant, on peut estimer à 60 % le recours à la ventilation invasive dans le groupe



oxygénothérapie conventionnelle, et l'on souhaite montrer qu'elle n'est que de 40 % dans le groupe VNI/O<sub>2</sub>-HDN comme dans le groupe O<sub>2</sub>-HDN. Ainsi, pour un risque de première espèce de 5 %, une puissance de 80 % en situation bilatérale, le nombre de patients à inclure est de 95 patients par groupe, soit 285 patients au total. On majorera ce nombre à 300 patients pour tenir compte des éventuelles sorties prématurées d'étude (décès, transfert...). La durée d'inclusion est estimée à 24 mois, soit une durée totale de 27 mois. Vingt-neuf centres participent à l'étude actuellement.

- Analyse statistique

L'analyse sera conduite en intention de traiter. Les variables continues seront résumées par les paramètres classiques de la statistique descriptive (médiane, intervalles interquartiles et valeurs extrêmes ou moyenne et écart-type), en précisant par ailleurs le nombre de données manquantes. Les variables catégorielles seront présentées sous forme de fréquence absolue et pourcentage de chaque modalité. Les critères de sélection des sujets seront vérifiés à partir des données consignées dans les cahiers d'observation. Les sujets inclus à tort, les sujets perdus de vue seront décrits. Les déviations au protocole seront décrites et analysées au cas par cas. Les pourcentages de patients nécessitant une intubation trachéale et une ventilation invasive au cours de l'hospitalisation en réanimation seront comparés entre les trois groupes à l'aide d'un test du Chi<sup>2</sup>. En cas de significativité, des comparaisons seront effectuées entre le groupe oxygénothérapie conventionnelle et le groupe VNI/O<sub>2</sub>-HDN et entre le groupe oxygénothérapie conventionnelle et le groupe O<sub>2</sub>-HDN. Le délai dans lequel se fera le recours à la ventilation invasive sera décrit par l'établissement de courbes de « survie » selon la méthode de Kaplan-Meier représentant le taux de recours à la ventilation invasive en fonction du temps dans chacun des trois groupes de traitement. Les courbes des trois groupes seront comparées à l'aide d'un test du logrank. Les différents paramètres potentiellement prédictifs de l'échec de la VNI seront recherchés, et cette analyse sera ensuite complétée par une régression logistique multivariée. Les critères de jugement secondaires seront comparés entre les trois groupes de traitement par une Anova (ou un test non paramétrique de Kruskal-Wallis si nécessaire) s'il s'agit de variables quantitatives continues et un test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives.

**Conflit d'intérêt :** La société Fisher & Paykel contribue par la mise à disposition du matériel d'oxygénothérapie haut débit nécessaire aux études dans les différents centres. L'étude est financée par le PHRC interrégional 2010, la bourse SRLF-SPLF 2010, l'AADAIRC et la Mutuelle de Poitiers.

## Références

1. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, et al (2003) Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring  $\geq 14$  days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 31:1373-81
2. Moine P, Vercken JB, Chevret S, et al (1994) Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 105:1487-95
3. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation (2001) Non-invasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med* 163:874-80
4. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al (2000) Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 356:2126-32
5. Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al (2000) Non-invasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 283:235-41
6. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al (2001) Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 344:481-7
7. Auriant I, Jallot A, Hervé P, et al (2001) Non-invasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1231-5
8. Guérin C, Girard R, Chemorin C, et al (1997) Facial mask non-invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med* 23:1024-32. Erratum (1998) in *Intensive Care Med* 24:27
9. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al (1995) Non-invasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 107:761-8
10. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al (1998) A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339:429-35
11. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al (2001) Predictors of failure of non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 27:1718-28
12. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al (1999) Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of non-invasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1585-91
13. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al (2003) Non-invasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1438-44
14. Honrubia T, García López FJ, et al (2005) Non-invasive versus conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 128:3916-24
15. Consensus SRLF Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu) 2006
16. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al (2006) Benefits and risks of success or failure of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:1756-65
17. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, et al (2001) Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 27:812-21
18. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R (2002). Non-invasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute

- cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med* 28:1226–32
19. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al (2000) A randomized, prospective evaluation of non-invasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 161:807–13
  20. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al (2007) A multiple-center survey on the use in clinical practice of non-invasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35:18–25
  21. Phua J, Kong K, Lee KH, et al (2005) Non-invasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease versus other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med* 31:533–9
  22. Adda M, Coquet I, Darmon M, et al (2008) Predictors of non-invasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 36:2766–72
  23. Kallet RH, Hemphill JC 3rd, Dicker RA, et al (2007) The spontaneous breathing pattern and work of breathing of patients with acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Respir Care* 52:989–95
  24. Gibson RL, Comer PB, Beckham RW, et al (1976) Actual tracheal oxygen concentrations with commonly used oxygen equipment. *Anesthesiology* 44:71–3
  25. Williams AB, Ritchie JE, Gerard C (2006) Evaluation of high flow nasal oxygenation system: gas analysis and pharyngeal pressure. *Intensive Care Medicine* 32 (Suppl 1):S219.
  26. Parke R, McGuinness S, Eccleston M (2009) Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 103:886–90
  27. Groves N, Tobin A (2007) High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care* 20:126–31
  28. Aitken RC (1969) Measurement of feeling using visual analogue scales. *Roc Soc Med* 62: 989–93
  29. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, et al (2004) Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 126:851–9