



HAL
open science

Stratégie d'oxygénation des patients immunodéprimés en insuffisance respiratoire aigue

Virginie Lemiale

► **To cite this version:**

Virginie Lemiale. Stratégie d'oxygénation des patients immunodéprimés en insuffisance respiratoire aigue. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS587 . tel-04911397

HAL Id: tel-04911397

<https://theses.hal.science/tel-04911397v1>

Submitted on 24 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Sorbonne Université

Dossier pour l'obtention d'un doctorat d'un doctorat de santé publique ,
Spécialité : épidémiologie clinique

Ecole doctorale

Pierre Louis de Santé Publique : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

STRATEGIE D'OXYGENATION DES PATIENTS IMMUNODEPRIMES EN INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE

par Virginie Lemiale

Présentée et soutenue le 07/01/2021

Remerciements

Mes remerciements vont en premier lieu au Professeur Elie Azoulay qui m'a accordé sa confiance pour la réalisation des travaux présentés dans ce document et au Professeur Pierre-Yves Boëlle pour m'avoir autorisé la présentation de cette validation des acquis et de l'expérience.

Ce document n'aurait pas cette forme sans l'aide de Me Uebersfeld de l'université Sorbonne, que je remercie.

Je remercie mes rapporteurs les Professeurs Julie Helms et Gilles Capellier d'avoir bien voulu examiner l'intérêt de mes travaux.

Merci aux examinateurs les Professeurs Muriel Fartoukh et Bertrand Guidet de leurs avis et questions qui permettront d'améliorer ces travaux et donneront des pistes de recherche.

Je remercie vivement tous mes collègues et les investigateurs du GRRR-OH qui m'ont soutenu dans ces travaux en participant avec plaisir à ces études et surtout en supportant parfois mes relances pressantes. Je ne peux pas citer tout le monde mais je sais que vous avez été un soutien important.

Merci aux patients qui ont accordé leur confiance en la recherche médicale en acceptant de participer aux études randomisées.

Merci enfin à ma famille et à ceux qui m'entourent pour leur soutien.

SOMMAIRE

1- Introduction	4
2-Place de la ventilation non invasive.	9
a- Ventilation non invasive (VNI) chez le patient non immunodéprimé.	9
b- Chez le patient immunodéprimé	10
c-Etudes observationnelles évaluant la VNI	10
d-Mortalité des patients immunodéprimés en réanimation	14
e- Article 1 : Facteurs de risque d'intubation chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë	16
Référence 61	16
f- Article 2 : Mortalité de l'IRA des patients immunodéprimés en fonction de la stratégie d'oxygénation initiale : Etude sur cohorte.	21
g- Article 3: Impact de la VNI précoce sur la mortalité à J28 des patients immunodéprimés admis en réanimation pour IRA : étude prospective	27
Article 2	34
Article 3	35
3- Place de l'Oxygène haut débit humidifié (OHDH)	36
a- Technique	36
b- Chez le patient non immunodéprimé	37
c- Chez le patient immunodéprimé	37
d-Article 4 : Efficacité à court terme et tolérance de l'OHDH chez le patient immunodéprimé en détresse respiratoire aiguë.	39
e- Article 5 : Impact de l'utilisation de l'OHDH sur la survie à J28 des patients immunodéprimés en détresse respiratoire aiguë	44
Article 4	50
Article 5	51
4-Discussion	52
5-Conclusion	57
6-Références	58

Abréviations

IRA : insuffisance respiratoire aigue

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe de l'adulte

LBA lavage broncho-alvéolaire

ID immunodéprimé

IOT intubation orotrachéale

VNI ventilation non invasive

IMV ventilation mécanique invasive

SOFA Sequential Organ Failure Assessment

1- Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est très fréquente chez le patient immunodéprimé. On estime que 10 à 30% des patients porteur d'une maladie hématologique auront un événement respiratoire au cours de leur suivi (1). Ce chiffre peut être beaucoup plus élevé (près de 50%) pour les patients atteints de leucémie myéloïde aigue (2,3) et de l'ordre de 25-30% pour les patients porteurs de tumeur pulmonaire (4). Pour les patients atteints d'une autre tumeur solide ou prenant un traitement immunosuppresseur, l'incidence d'IRA est dépendante de la maladie sous-jacente, de l'immunodépression et des comorbidités (1). Une grande proportion de ces événements respiratoires nécessite un séjour en réanimation.

Par ailleurs, l'IRA représente la principale cause d'admission en réanimation des patients immunodéprimés (3,5-9).

Or, le nombre de patients immunodéprimés est de plus en plus important en raison des progrès thérapeutiques qui confèrent une amélioration de leur survie et de leur qualité de vie (10). De ce fait, l'admission en réanimation de tels patients est croissante. En effet, lorsque la survie des patients d'onco-hématologie était très faible, l'admission en réanimation pouvait difficilement se concevoir et s'apparentait à de l'acharnement thérapeutique. Mais l'amélioration de la prise en charge de ces patients, l'allongement de leur durée et de leur qualité de vie autorisent désormais, une prise en charge plus invasive.

De plus les progrès concomitants de la réanimation ont permis une amélioration de la survie en réanimation pour tous les patients. (9,11-13)

Pour toutes ces raisons, l'admission en réanimation pour IRA du patient immunodéprimé (ID) n'est plus exceptionnelle. Néanmoins, l'IRA chez ces patients reste, une complication très sévère associée à une mortalité autour de 50% (7,8,14-16). Dans la cohorte observationnelle TRIALOH, comportant plus de 1000 patients atteint d'une maladie hématologique, c'est un des facteurs indépendants de mortalité hospitalière (16).

Une des particularités de l'IRA chez le patient immunodéprimé tient à la multiplicité des diagnostics étiologiques. Comme chez le patient non immunodéprimé, l'infection bactérienne est la première cause d'IRA. Mais, chez le patient ID, d'autres étiologies sont fréquentes (1,17). La figure 1 donne un aperçu de l'impact du délai sur la probabilité d'étiologie. Cette figure, ne prend pas en compte l'immunodépression sous-jacente spécifique à chaque maladie. En dehors du délai par rapport au début de la maladie, l'étiologie dépend de la raison et de la durée de l'immunodépression (18). Le diagnostic étiologique nécessite donc une enquête souvent plus complexe que chez le patient non immunodéprimé. Il repose sur l'analyse minutieuse des causes de l'immunodépression, de l'évolution des symptômes respiratoires, de l'examen clinique respiratoire et extra-respiratoire, de l'imagerie thoracique. Cette analyse minutieuse permet d'élaborer des hypothèses qui pourront être étayées par des examens non invasifs et parfois par un LBA dont la réalisation n'est pas dénuée de risque d'intubation (17,19,20). En l'absence d'étiologie de l'IRA, la mortalité augmente (21).

Le principal risque associé à l'IRA est l'intubation. Comme chez tout patient, la mortalité est nettement plus élevée lorsque l'intubation est nécessaire. Chez le patient ID, ce taux de mortalité est particulièrement élevé (12,16,22). En effet, le risque de complications infectieuses après intubation, est plus élevé chez le patient immunodéprimé (23). C'est pourquoi chez ces patients, des stratégies d'oxygénation tendant à éviter l'intubation sont indispensables. Ces stratégies utilisent les moyens d'oxygénation disponibles que sont l'oxygène standard, la ventilation non invasive (VNI) et l'oxygène haut débit humidifié (OHDH) (Table1). Ces techniques ont été développées sur les 20 dernières années. L'oxygène standard délivré par des canules nasales ou un masque avec ou sans réserve permet un apport d'oxygène allant jusqu'à 15l/min (1). La FiO₂ délivrée dépend du débit inspiratoire du patient. Plus le débit inspiratoire du patient est élevé et supérieur à 15l/min, plus la FiO₂ délivrée sera moindre (24). La VNI permet une ventilation en pression positive assortie d'une FiO₂ allant jusqu'à 100% , mais ce n'est pas une technique continue et elle est associée à un inconfort notable (25). Enfin la dernière technique développée est l'OHDH qui autorise un débit de gaz jusqu'à 60l/min et 100% de FiO₂ délivrée par des canules nasales (26,27). Dans la littérature, chez le patient non immunodéprimé, l'apport en oxygène et

le confort différent selon les techniques (28,29). Néanmoins, l'impact de ces systèmes sur la survie restait à évaluer ou à réévaluer particulièrement chez le patient immunodéprimé. L'objet de ces travaux est d'évaluer la place de ces stratégies d'oxygénation chez le patient ID en IRA afin d'éviter le recours à l'intubation.

Figure 1 : Principales étiologies retrouvées chez le patient immunodéprimé en fonction du délai par rapport au diagnostic

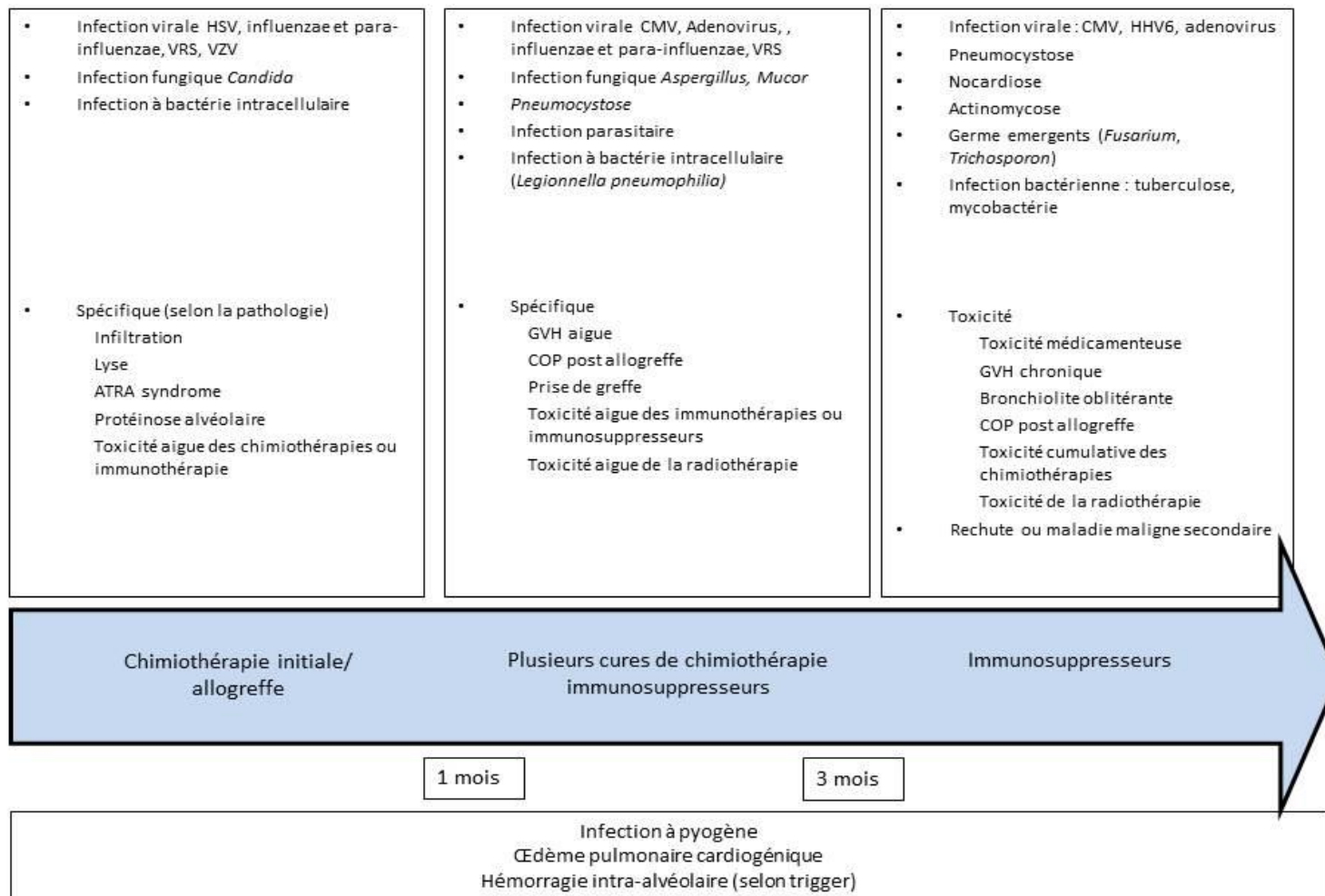



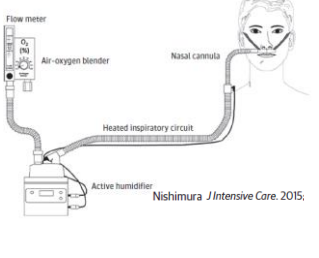



Table 1 : Techniques d'oxygénation disponibles

Système	Débit de gaz	FiO ₂ délivrée
Oxygène standard canules nasales		0.5 à 5 l/min 24-44% FiO ₂ estimé dépendant du débit inspiratoire du patient et du débit de gaz
Oxygène standard masque sans réserve		>5 l/min 40-60% FiO ₂ estimé dépendant du débit inspiratoire du patient et du débit de gaz
Oxygène standard masque avec réserve		>10 l/min 50-90% FiO ₂ estimé dépendant du débit inspiratoire du patient et du débit de gaz
Oxygène haut débit humidifié		De20 à 60l/min 21-100%
Ventilation non invasive Masque naso- buccal majoritairement utilisé		60 l/min 21-100%

2-Place de la ventilation non invasive.

a- Ventilation non invasive (VNI) chez le patient non immunodéprimé.

La VNI est une modalité de ventilation en pression positive sans intubation. Au travers d'un masque naso-buccal relié à un ventilateur, la ventilation est assurée par la variation entre 2 niveaux de pressions positives (ventilation en pression avec aide inspiratoire et pression expiratoire positive). Cette ventilation permet de délivrer un volume courant au patient conscient. La VNI a été développée d'abord pour la prise en charge des patients ayant une insuffisance respiratoire chronique obstructive (BPCO) en détresse respiratoire hypercapnique (30) et les patients présentant un œdème pulmonaire cardiogénique (31). La technique a ensuite été utilisée chez les patients hypoxémiques sans pathologie pulmonaire préexistante (32). En comparaison avec la ventilation conventionnelle après intubation, la VNI procure plusieurs avantages décrits depuis de nombreuses années (33):

- Diminution du travail inspiratoire du patient,
- Amélioration de l'oxygénation par réduction des atelectasies
- Absence de sédation. Le contact est maintenu avec le patient et les risques de délirium et de myopathie de réanimation liés à la sédation sont diminués (34).
- Absence d'intubation donc diminution du risque d'infection nosocomiale notamment de pneumonie acquise sous ventilation (35).

Néanmoins un certain nombre d'inconvénients liés à la technique ont été décrits. L'inconfort lié au masque et les fuites d'air sont des sources d'échec non négligeables (36). C'est une technique qui ne peut pas être utilisée en continue. Enfin, les réglages entraînent parfois des asynchronies entre les efforts inspiratoires du patient et le respirateur (efforts inspiratoires inefficaces, auto-déclenchements, cycles courts). Ces asynchronies sont sources d'inconfort et d'échec de la technique (37,38). Enfin, comme toute ventilation en pression positive, la VNI peut être à l'origine de lésions du parenchyme pulmonaire par sur-distension (39).

Chez le patient hypoxémique sans pathologie pulmonaire sous-jacente, les études observationnelles ont montré dès 1999, que le taux d'échec était important et associé à une mortalité plus élevée que chez le patient intubé d'emblée (32,40). C'est pourquoi la VNI n'est pas recommandée chez les patients en IRA de novo (41). Si elle est réalisée une surveillance stricte dans une structure expérimentée (25) avec une évaluation constante de l'apparition des critères d'intubation est obligatoire.

b- Chez le patient immunodéprimé

Au début des années 2000, en raison de la mortalité quasi-constante après intubation des patients immunodéprimés, la VNI restait une option intéressante. En 2001, 2 études prospectives montraient un réel bénéfice sur la mortalité hospitalière.

Une étude sur 52 patients ID, randomisés entre un groupe recevant de la VNI et un groupe contrôle ne recevant que de l'oxygène (42), était alors très en faveur de l'utilisation de la VNI (Table 2a).

Une autre étude sur 40 patients greffés d'organe solide, randomisés entre une prise en charge de l'IRA avec ou sans VNI, confirmait ces résultats (43) (Table 2a). Ces études sur la VNI des patients ID ont été réalisées à une période où le taux d'intubation était de l'ordre de 80% des patients admis en réanimation. La mortalité de ces patients intubés était proche de 80-85% (Fig 3). La VNI, lorsqu'elle évitait l'intubation diminuait alors drastiquement la mortalité.

c-Etudes observationnelles évaluant la VNI

Cependant les études observationnelles ou randomisées s'intéressant aux patients ID, réalisées après 2001 montraient une diminution du taux d'intubation et de mortalité des patients intubés (Figures 2 et 3)(5,8,9,11-13,15,17,19,42,44-53). Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ce gain de survie :

- Une amélioration de la prise en charge des patients de réanimation sur la même période (13)
- Une admission plus précoce permettant la réalisation d'examen non invasifs (54).

-Une meilleure performance diagnostique des examens non invasifs (19).

Plusieurs de ces études ont évalué l'impact de la VNI. La technique était alors comparée soit à l'oxygène (le critère de jugement principal était alors le taux d'intubation, table 2a), soit à l'intubation (le critère de jugement principal était alors la mortalité, table 2b).

La table 2 résume ces études réalisées entre 2005 et 2014.

De l'ensemble de ces études et d'une étude de cohorte (55) on peut conclure que :

- L'échec de VNI est fréquent et conduit à une intubation secondaire dans plus de 50% des cas.
- Le taux d'intubation chez les patients ID pris en charge sans VNI n'est plus de 80% mais proche de 50% dans les années 2014.
- Lorsqu'elle est comparée à l'intubation, le succès de VNI est associé à une mortalité moindre. Cependant les échecs de VNI avec intubation secondaire peuvent être associés à une mortalité plus importante que l'intubation immédiate (49,52,56).
- La VNI n'est plus associée dans les études les plus récentes à une diminution drastique de la mortalité hospitalière ou en réanimation après ajustement sur les critères de sévérité (55).
- A la lumière des études (49,52,56) où la VNI est réalisée en salle d'hématologie, le retard d'admission et d'intubation après échec de VNI est associé à une mortalité très élevée, proche de 100%.

Table 2a : Etudes comparant l'utilisation de la VNI par rapport à l'oxygène

Auteur Année (ref)	Type d'étude	Critères d'inclusion	Objectif principal	Nb de patients VNI/O2	Taux d'Intubation VNI vs O2	Taux de Mortalité VNI vs O2	Commentaire
Hilbert NEJM 2000(42)	Randomisé	Immunodéprimé réanimation	Intubation	26/26	46% vs 77% p=0.03	50% vs 81% p=0.02	Mortalité des intubés 87%
Antonelli JAMA 2000(43)	Randomisé	Transplanté d'organe réanimation	Intubation	20/20	20% vs 70% p=0.002	20% vs 50% p=0.05	Mortalité des patients intubés 77.7%
Principi ICM 2004(56)	Cohorte helmet vs cohorte historique	Pathologie hématologique	Mortalité hospitalière	17/17	0 vs 41% p<0.01	23% vs 47% p<0.05	VNI en salle Mortalité des patients intubés 100%
Squadrone ICM 2010(48)	Randomisée CPAP (helmet) vs O2	Pathologie hématologique IRA depuis plus de 48h	Admission en réanimation pour IRA	20/20	13/20 vs 2/20 p<0.001	15/20 vs 3/20 p<0.001	CPAP en hématologie Mortalité des patients pts intubés inconnue
Wermke BMT 2012(52)	Randomisée VNI vs O2	Allogreffe	Mortalité à J100	42/44	14 % vs 25% p=0.03	61% vs 68% p=0.77	Cross over : 16 patients Mortalité des pts intubés 100%

Table 2 b : Etudes comparant l'utilisation de la VNI par rapport à l'intubation

Etude Année (ref)	Type d'étude	Critères d'inclusion	Objectif principal	N de patients VNI/O2	Taux d'intubation VNI	Taux de Mortalité VNI vs IOT	Commentaire
Azoulay CCM 2001(44)	Rétrospective Cas-Témoin appariés	Onco-hématologie	Mortalité à J30	48 VNI 48 iMV	56% échec de VNI	43% vs 70% p=0.008	
Azoulay Medicine 2004(15)	Rétrospective	Pathologie hématologique	Mortalité hospitalière	79 VNI 118 iMV	Echec de VNI 38%	48.1% vs 75.4% p<0.001	Mortalité si intubation après 72h 100%
Depuydt 2004(5)	Rétrospective Cas-Témoin appariés	Pathologie hématologique	Mortalité hospitalière	26 VNI 52 iMV	Echec de VNI 69%	65% vs 65%	Mortalité des échecs de VNI 91%
Rabitsch Leuk lymph 2005(57)	Rétrospective	Auto ou allogreffe de moelle	Intubation	35 VNI 47 iMV	Echec de VNI 68%	80% vs 100%	VNI en salle Mortalité des échecs de VNI 100%
Depuydt JCrit care 2010(14)	Rétrospective	Pathologie hématologique	Mortalité hospitalière	24 VNI 46 O2 67 IOT	75% (VNI) vs 24% (O2) p<0.001	75% vs 47% p<0.001	Pas de surmortalité de VNI après ajustement
Canet E Crit care 2011(58)	Rétrospective multicentrique	Transplanté rénal	Mortalité hospitalière	64 VNI 77 O2 59 IOT	47% dans le groupe VNI	O2:2%; VNI : 23% IOT :47%; p<0.001	Mortalité après échec de VNI 32%
Gristina CCM 2011(49)	Rétrospective multicentrique	Pathologie hématologique	Mortalité hospitalière	1028 iMV/ 274 VNI	46 % dans le groupe VNI	49% vs 58% p<0.1	VNI en salle Mortalité des échecs de VNI 65%
Molina Crit care 2012(59)	Cohorte prospective	Hématologie	Mortalité réanimation	131 NIV 169 iMV	Echec de VNI 60%	64,8% vs 72% p= 0.17	Echec de VNI 80% mortalité
Turkoglu Hematology 2013(60)	Rétrospective	Hématologie SDRA	Mortalité en réanimation	46 VNI 21 iMV	Echec de VNI 78%	73% VNI vs 80% iMV p=0.75	Mortalité des échecs de VNI 88%
Azevedo Chest 2014(12)	Rétrospective + Score de propension	Onco-hématologie	Mortalité hospitalière	85 VNI 178 iMV	Echec de VNI 47.9%	NIV 40% Echec de VNI 68.9% iMV 72.5% p=0.001	pas d'effet de la VNI OR=0.99(0.97-1.01)

d-Mortalité des patients immunodéprimés en réanimation

Les figures 2 et 3 représentent les résultats d'une analyse de la littérature concernant la mortalité des patients ID en réanimation et du sous-groupe des patients ID intubés entre 2001 et 2013 (données personnelles).

Ces figures montrent que la mortalité des patients ID (en raison d'une hémopathie ou d'une tumeur solide) ainsi que celle de ces patients intubés diminuent au cours du temps. La cohorte TRIALOH confirme ces résultats puisque la mortalité des patients d'hématologie admis en réanimation en 2010-2011 était de 39.3% (16). Les patients intubés gardaient un risque de mortalité de 60%.

L'ensemble de ces paramètres permettaient de remettre en cause l'utilisation systématique de la VNI chez le patient ID comme recommandé dans la conférence de consensus (41) : une mortalité moindre des patients intubés, une tolérance médiocre de la VNI, un risque d'intubation retardée. La question posée par la recherche est alors de définir la place de la VNI dans les années 2015.

J'ai commencé par évaluer les critères d'intubation à l'admission en réanimation de patients en IRA, afin de définir dans les études suivantes une population à haut risque d'intubation (article 1). Ensuite j'ai conçu et réalisé une étude rétrospective à partir d'une cohorte prospective en utilisant un score de propension (article 2). Ces études et la bibliographie sur le sujet permettaient d'argumenter la réalisation d'une étude prospective randomisée contrôlée (article 3).

Figure 2 mortalité globale des patients immunodéprimés admis en réanimation dans les études de 2001 à 2013. La taille des points représente le poids de chaque étude.

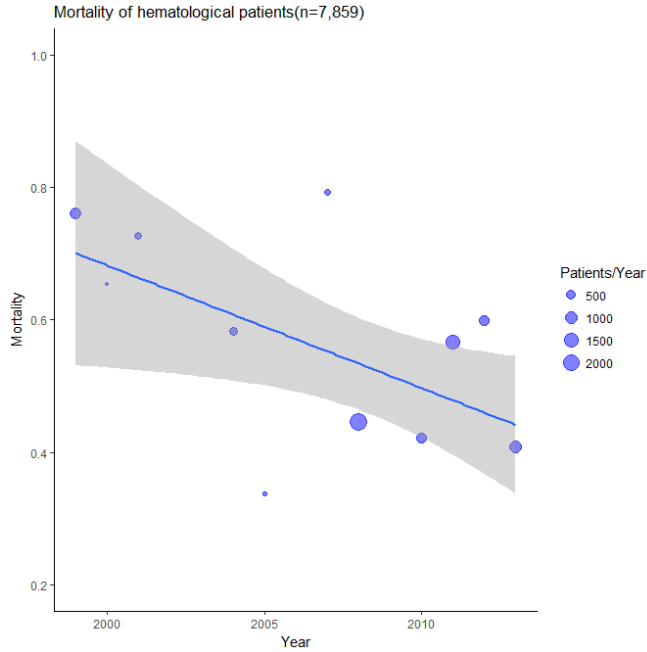
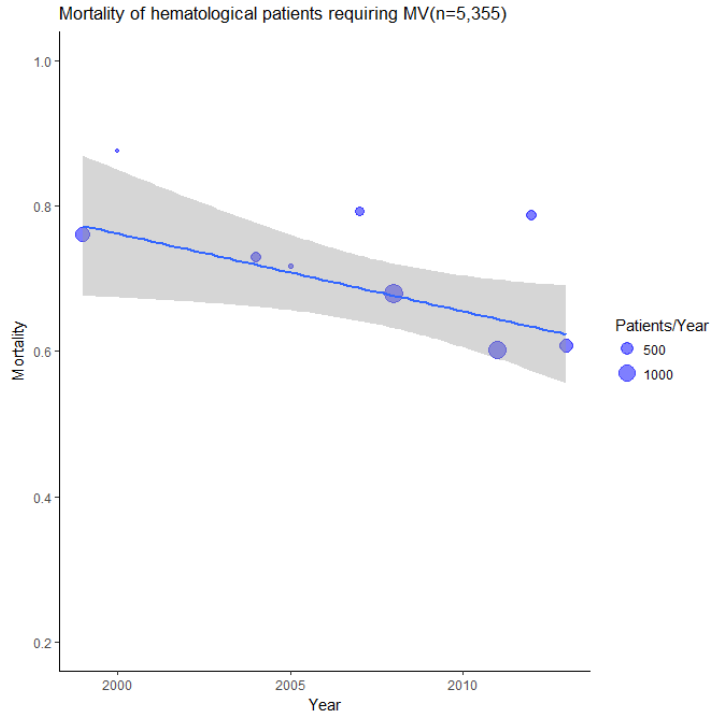


Figure 3 Mortalité des patients immunodéprimés intubés dans les études publiées entre 2001 et 2013



e- Article 1 : Facteurs de risque d'intubation chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë .

Référence 61

Introduction :

La première étude visait à évaluer les facteurs de risque d'intubation chez les patients d'onco-hématologie admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë (IRA). Déterminer des facteurs de risque d'intubation présents à l'admission permettait de guider les cliniciens sur les décisions d'intubation. Ces patients ainsi caractérisés, définiraient une population à haut risque d'intubation dans les études ultérieures. Par ailleurs cette étude rétrospective permettait d'évaluer l'utilisation de la VNI dans la pratique courante chez les patients d'onco-hématologie.

Matériel et méthodes

Pour cette étude j'ai réalisé une étude ancillaire de l'étude prospective minimax (19). Cette étude visait à explorer la stratégie diagnostique chez un patient ayant une IRA (invasive par LBA ou non invasive). La population de 219 patients inclus dans l'étude minimax était particulièrement intéressante car tous les patients présentaient à l'inclusion une détresse respiratoire aiguë sans critère immédiat d'intubation. L'IRA était définie par une saturation en oxygène inférieure à 90% ou une $PaO_2 < 60$ mmHg en air ambiant associé à une dyspnée et des signes de détresse respiratoire. Les patients les plus sévères ne pouvant pas subir une fibroscopie LBA sans intubation (hypoxémie sous oxygène forte concentration ou coma) n'étaient pas inclus dans l'étude. De la même façon les patients ayant un œdème pulmonaire cardiogénique, ainsi que les patients intubés avant l'admission ou ayant des décisions de non recours à l'intubation n'étaient pas inclus dans l'étude minimax. La population inclus dans l'étude minimax correspondait donc à des patients à risque d'intubation sans critère immédiat de recours à la ventilation invasive ou non invasive (exclusion des patients ayant un œdème cardiogénique), ce qui permettait une évaluation des facteurs de risque d'intubation et de l'impact de la stratégie d'oxygénation. Enfin dans le protocole de l'étude minimax, les critères d'intubation étaient

décrits afin d'homogénéiser les pratiques des différents centres (PaO₂ /FiO₂ <85, coma, encombrement majeur, instabilité hémodynamique, ischémie myocardique).

Tous les patients de l'étude minimax ont été inclus dans cette étude sauf les patients pour lesquels une décision de ne pas recourir à l'intubation avait été décidée au décours de l'inclusion (8 patients décédés en réanimation sans intubation).

L'objectif principal de cette étude ancillaire était d'évaluer dans cette population de patients immunodéprimés en insuffisance respiratoire aiguë, les facteurs de risque d'intubation présents à l'admission en réanimation, quelle que soit le délai d'intubation.

Les variables analysées étaient les variables présentes à l'admission concernant la détresse respiratoire (caractéristiques et sévérité), les défaillances associées (LOD score), les caractéristiques de la pathologie sous-jacente, le groupe de randomisation (LBA ou non) et les données de la radiographie pulmonaire. Ces données avaient été recueillies prospectivement au cours de l'étude. L'utilisation de la VNI au cours du séjour a été évaluée comme une variable binaire sans tenir compte du délai de mise en place par rapport à l'admission. Les séances de VNI instaurée dans l'heure qui précédait l'intubation ont été considérées comme une pré-oxygénation et non comme des séances de VNI. Le SOFA n'a pas été analysé dans sa globalité. En effet le SOFA hématologique étant toujours élevé chez ce type de patient, il n'a pas été considéré pour l'étude.

L'analyse statistique a compris :

- Une analyse univariée comparant les variables entre le groupe de patients intubés en réanimation et le groupe de patients non intubés.

- Une analyse multivariée par un modèle de régression logistique a été réalisée (62). La régression logistique a été choisie car je voulais évaluer les variables présentes à l'admission influant potentiellement le risque d'intubation. Ce choix est discutable car ce modèle ne permet pas d'introduire des variables dépendantes du temps et n'analyse pas l'évolution des patients. La sélection des variables pour l'analyse multivariée était conditionnée par la significativité statistique en analyse univariée avec un critère d'entrée défini par $P < 0.2$, la pertinence clinique et l'absence de colinéarités

entre les variables choisies. J'ai sélectionné 6 variables (81 événements). Enfin la décision et les délais d'intubation restent dépendants de l'avis du clinicien. Afin de prendre en compte cette limite, un effet centre a été recherché. Le centre a été inclus comme variable aléatoire dans ce modèle à effet mixte. Les centres ayant inclus dans l'étude minimax moins de 5 patients ont été agrégés en un seul centre. Seules les variables présentes à l'admission ont été analysées. La VNI n'étant généralement pas instaurée à l'admission, la variable n'a pas pu être analysée car dépendante du temps.

Résultats :

211 patients ont été inclus dans cette étude ancillaire.

Concernant les facteurs de risque d'intubation : Dans cette étude, 81(38.3%) patients ont été intubés au cours du séjour en réanimation, la grande majorité au cours des 5 premiers jours. La mortalité globale était de 48 patients (22,7%). L'analyse uni puis multivariée a mis en évidence 3 principaux facteurs de risque d'intubation présents à l'admission du patient (Table 3 et figure 4) :

- Le débit d'oxygène nécessaire à l'admission pour assurer une saturation >92%.
- L'existence de défaillance d'organe associée à l'insuffisance respiratoire aiguë.
- Le nombre de quadrants atteints sur la radiographie de thorax initiale témoin de la sévérité de l'atteinte pulmonaire.

Ces critères sont facilement décelables à l'admission et permettent d'orienter les décisions d'intubation.

Les résultats concernant l'utilisation de la VNI dans cette étude ont montré que 130 (61,6%) patients ont reçu de la VNI dont 49 (37%) ont été intubés secondairement. La mortalité des patients intubés après VNI n'était pas différente des 32 patients intubés d'emblée (65.3% vs 50%, p=0.34).

Discussion

Cette étude définissait des critères de sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë présents à l'admission en réanimation. Ces résultats permettaient de définir, pour les études ultérieures, une population de patient à haut risque d'intubation à l'admission.

Par contre cette étude ne permettait de donner aucune conclusion quant au bénéfice ou non de la VNI. La mortalité des patients en échec de VNI n'était pas plus élevée que la mortalité des patients intubés en première intention dans cette population pris en charge dans des centres experts. Le retard d'intubation n'était pas analysable. Cependant, la mortalité globale et celle des patients intubés était plus faible que dans les études antérieures (11,39–41,53 et fig 2 et 3) . Si le bénéfice de la VNI n'était pas analysable, cette étude apportait néanmoins des arguments pour une étude randomisée entre une prise en charge avec oxygène ou avec VNI, sans risque pour le patient.

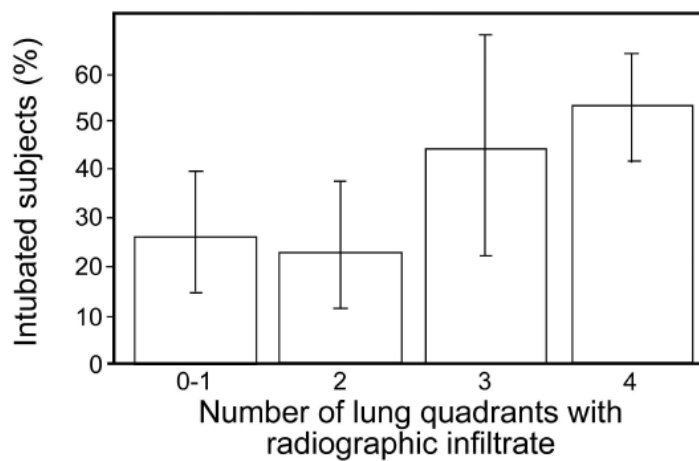
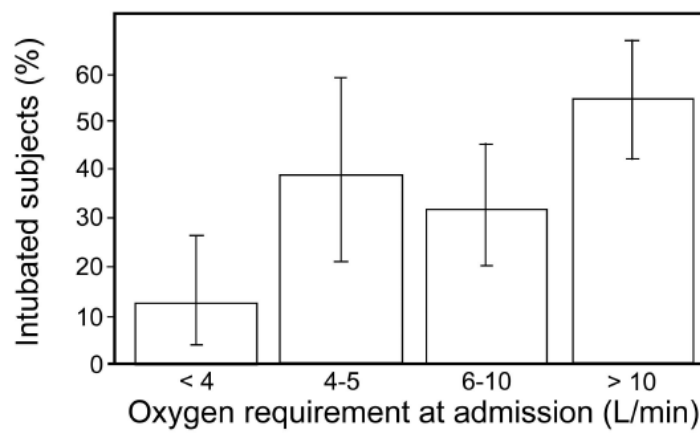
Plusieurs limites existaient dans cette étude. Seules les caractéristiques présentes à l'admission en réanimation étaient évaluées et en l'absence de modèle statistique dépendant du temps, l'évolution des paramètres cliniques n'étaient pas analysée. De plus, si l'intubation était précoce chez la majorité des patients, 12 patients étaient intubés tardivement après 5 jours. Il est difficile de conclure chez ces patients que seules les caractéristiques à l'admission étaient associées à cette intubation tardive. Par ailleurs, le nombre de patients était faible, ce qui limite la puissance du modèle. Enfin, le choix des variables incluses dans l'analyse multivariée ne permet pas de s'affranchir de facteurs confondants non connus. Néanmoins, ces variables ont été choisies pour leur pertinence clinique.

Les patients ayant des décisions de non recours à l'intubation n'avaient pas été inclus dans l'analyse. Pour sensibiliser les résultats nous avons réalisé des analyses secondaires en considérant ces patients tous intubés (1^{er} analyse) ou tous non intubés (2^e analyse). Les résultats obtenus n'étaient pas différents. Cette analyse de sensibilité peut être discutable mais les situations les plus extrêmes ne modifiaient pas les résultats de l'analyse multivariée.

Table 3 :analyse multivariée des facteurs de risque d'intubation

Variable	OR	95% CI	P
Oxygen requirement at ICU admission	1.11	1.04–1.19	.003
No. of lung quadrants with radiographic infiltrates	1.56	1.2–2.02	.001
Extrapulmonary organ dysfunction (LODS)			
Neurological	2.45	0.66–9.09	.18
Hemodynamic	2.25	1.13–4.48	.02
Liver	1.46	0.6–3.58	.40
kidney	1.43	0.72–2.82	.30
ICU center			.60

Fig 4 : facteurs associés à l'intubation



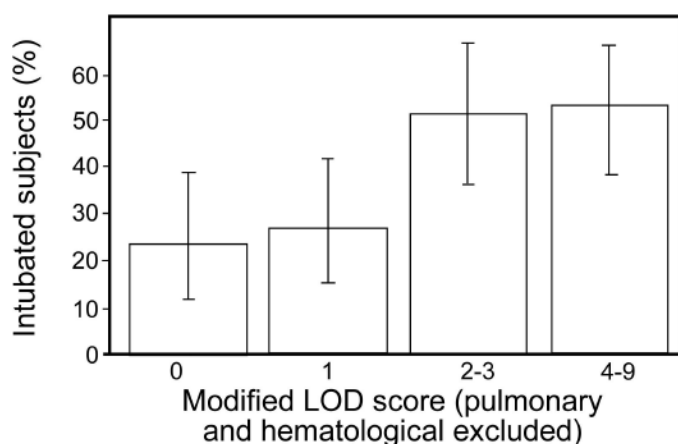


Fig. 3. Risk of intubation at admission according to oxygen requirement at admission, number of lung quadrants with infiltrates on chest x-ray, and number of organ failures (pulmonary and hematological excluded). Whiskers represent 95% CI. LOD = Logistic Organ Dysfunction.

f- Article 2 : Mortalité de l'IRA des patients immunodéprimés en fonction de la stratégie d'oxygénation initiale : Etude sur cohorte.

Référence 63

Introduction

Après avoir évalué les facteurs de risque d'intubation permettant de définir la sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë, j'ai étudié l'impact de l'utilisation de la VNI sur la mortalité. L'étude précédente sur 211 patients montrait l'absence de surmortalité de l'échec de la VNI par rapport à l'intubation première. Elle ne permettait pas de conclure sur l'impact de la VNI sur la mortalité. Par contre cette précédente étude définissait une population à haut risque d'intubation.

L'objectif de cette seconde étude est d'évaluer l'impact de la VNI dans une population non randomisée, non sélectionnée de patients immunodéprimés admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë.

Matériel et méthodes

Pour cette étude j'ai utilisé les données de la cohorte TRIALOH (16). Cette cohorte réalisée sur 16 mois incluait 1011 patients d'hématologie admis en réanimation dans 17 centres français et belge quelle

que soit la cause d'admission. Parmi ces patients, ceux qui étaient admis pour détresse respiratoire aiguë (tachypnée >30/min et/ou SpO2 <90% en air ambiant et/ou tirage intercostale ou sus-claviculaire) et non intubés à l'admission ou pendant les premières 24 heures, étaient inclus. Ces patients intubés très précocement ont été considérés comme des patients ayant des critères d'intubation à l'admission et ne correspondaient pas à la population étudiée.

L'objectif principal de l'étude était d'analyser l'effet de la VNI sur la mortalité hospitalière. Le critère de jugement principal était donc la mortalité hospitalière.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de la VNI sur le risque d'intubation, le risque d'infection nosocomiale, la mortalité des patients intubés, le délai entre l'admission et l'intubation et la durée de séjour en réanimation. Les critères de jugement secondaires étaient donc le taux d'intubation, le taux d'infection nosocomiale, le taux de mortalité des patients intubés, la durée entre l'admission et l'intubation et enfin la durée de séjour en réanimation.

L'analyse statistique a été réalisée avec un score de propension permettant de rapprocher la population de l'étude de celle d'une population randomisée (64). La première étape de cette analyse consiste à calculer une probabilité de recevoir le traitement indépendamment des caractéristiques initiales. Cette probabilité (score de propension (Pr)) est calculée au moyen d'une régression logistique en considérant le fait de recevoir VNI ou oxygène comme variable dépendante et les caractéristiques des patients à l'admission comme variables indépendantes (covariables). Deux individus ayant le même score de propension peuvent recevoir ou non le traitement avec la même probabilité. Ce score de propension est ensuite utilisé pour évaluer l'effet du traitement (ici la VNI) sur le devenir (mortalité hospitalière). Les covariables incluses dans le score de propension étaient de 2 types :

- Les variables associées à la mortalité dans l'étude TriaLOH (maladie sous-jacente, performans status, délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation, délai par rapport au diagnostic de la maladie sous-jacente, rémission partielle, allogreffe de moelle).

- Les variables cliniquement pertinentes présentant un fort déséquilibre entre le groupe recevant de la VNI et le groupe recevant de l'oxygène. Ces variables représentent les variables associées à la décision de traitement (VNI). Le déséquilibre entre les patients recevant la VNI ou l'oxygène, est évalué par la différence standardisée pour chaque variable. Elle représente les différences de moyennes d'écart-type. Le seuil de différence a été fixé à 0.1 (valeur habituellement utilisée). Les variables étaient âge > 60 ans, sexe, neutropénie à l'admission, étiologie de l'IRA, défaillances d'organe autre que pulmonaire ayant un SOFA > 3, fréquence respiratoire maximale à J1.

Le score de propension a ensuite été utilisé en réalisant un matching : chaque patient recevant de la VNI a été apparié à un patient recevant de l'oxygène en considérant le plus proche voisin avec un seuil (calliper à 0.2 SD du logit de Pr). L'appariement a été réalisé en 1 pour 1. Il n'y a pas eu de remplacement c'est-à-dire que lorsqu'un témoin était apparié à un cas, il n'était pas remis en jeu. Par ailleurs, afin d'individualiser les patients les plus sévères, un appariement exact a été utilisé pour le SOFA > 7 à l'admission. L'effet de la VNI a ensuite été testé sur la population appariée par une régression logistique avec un effet aléatoire sur les paires analysées. Bien que cette technique permette de se rapprocher au mieux d'une étude randomisée et de limiter les biais, elle entraîne une diminution importante du nombre de patients et donc de puissance(64). Une analyse de sensibilité a été réalisée ensuite en utilisant une autre méthode d'analyse utilisant le score de propension (Pr), la pondération inverse : Pour chaque individu de la population initiale est appliquée une pondération inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement ($1/Pr$ pour les patients ayant reçu le traitement et $1/(1-Pr)$) pour les patients n'ayant pas reçu de traitement). L'objectif est alors de considérer que chaque individu a une probabilité identique (Pr réunissant toutes les covariables) de recevoir le traitement. L'avantage de cette 2nd méthode est de ne pas perdre de patients. L'analyse de l'effet de la VNI est alors réalisée par une régression logistique.

Résultats

Parmi les patients de la cohorte TRIALOH, 380 patients ont été admis en IRA et non intubés au cours des 24 premières heures. Parmi ces patients, 238 ont reçu de l'oxygène et 142 ont reçu de la VNI pendant au moins 1 jour. La mortalité globale était de 32, 3% tandis que le taux d'intubation était de 24,7%. La mortalité des patients était différente entre les 2 groupes (oxygène vs VNI) et respectivement de 26% et 44% ($p < 0,001$).

L'appariement avec le score de propension a permis de comparer 55 patients par groupe. Le taux d'intubation du groupe oxygène était de 25.4% tandis qu'il était de 29.1% dans le groupe VNI ($p = 0,67$) (Table 4). L'effet de la VNI sur la mortalité était de : OR= 1,50 (0, 62-3, 65) ($p = 0, 37$). Lors de l'analyse de sensibilité, par pondération inverse utilisant le score de propension, sur l'ensemble de la population, l'OR était de 1.05 (0,49-2,26), $p = 0,89$.

Enfin l'impact de la VNI sur la population appariée n'était pas significatif concernant les critères de jugement secondaires : la mortalité des patients intubés (44% vs 36%, $p = 0,94$), le taux d'intubation (29.1% vs 25.4%, $p = 0,67$) , les taux d'infections nosocomiales (11% vs 9%, $p = 0,57$) et la durée de séjour en réanimation (6 [4-14] vs 5 [3-11] jours, $p = 0,47$).

Discussion

Dans cette étude, j'ai montré que l'utilisation de la VNI dans des populations de sévérité comparable ne permettait pas de diminuer le taux d'intubation et n'était pas associée à une mortalité moindre en 2010-2011. L'utilisation de la VNI dans ce contexte n'était pas non plus associée à une mortalité accrue. Cependant, le taux d'intubation des patients en IRA, sans critère d'intubation immédiat à l'admission, était beaucoup plus faible que dans les études plus anciennes (24,7% dans cette étude) (42,43). Par ailleurs, la mortalité des patients pour lesquels l'intubation était nécessaire reste élevée (65,9% dans cette étude) .

Il ne s'agissait pas d'une étude suffisamment concluante sur l'effet de la VNI, car non randomisée. L'analyse par un score de propension et l'appariement permet de s'affranchir de certains biais mais il peut persister des biais inconnus. De ce point de vue la mortalité très faible des patients intubés dans la population appariée (40%) montre l'existence d'une sélection de patients probablement moins

graves. Cependant les résultats restent robustes dans la population totale de l'étude où la mortalité des patients intubés est plus élevée (65,9%).

Une des limites de l'étude est l'absence d'évaluation de la durée des symptômes avant la prise en charge en réanimation ni la durée exacte en heures de VNI avant l'intubation.

Cette étude apporte donc des arguments pour réaliser une étude randomisée avec des données plus précises visant à évaluer l'impact de la VNI sur le devenir des patients.

Table 4 Résultats des critères de jugement secondaires dans la population appariée

Variables	Oxygen therapy (n = 55)	NIV therapy (n = 55)
Outcome		
Intubation throughout the ICU stay	14 (25.4)	16 (29.1)
Time from admission to intubation	4 [2-6]	3 [2-5]
Length of ICU stay	5 [3-11]	6 [4-14]
ICU-acquired infection	5 (9)	6 (11)
Hospital mortality	11 (20)	15 (27.3)
Mortality of intubated patients	5/14 (36)	7/16 (44)

g- Article 3: Impact de la VNI précoce sur la mortalité à J28 des patients immunodéprimés admis en réanimation pour IRA : étude prospective

Introduction :

Les articles précédents et la revue de la littérature apportent des arguments pour réaliser sans risque une étude randomisée sur l'utilisation de la VNI au cours de l'IRA du patient immunodéprimé sans critères immédiats d'intubation. En effet:

- L'utilisation de la VNI n'était pas associée à un moindre risque d'intubation ni de mortalité par rapport à une prise en charge avec oxygène seul.
- L'utilisation de la VNI chez les patients sans critère d'intubation immédiat n'était pas associée à une surmortalité en cas d'échec.
- L'échec de VNI chez les patients les plus sévères (SDRA) était un facteur de surmortalité dans une étude sur cohorte rétrospective que j'ai menée avec un interne du service(65). L'échec de la stratégie d'oxygénation par VNI chez ces patients ayant des critères de sévérité (SDRA) pouvait être apparentée à un retard d'intubation. C'est pourquoi la VNI a été utilisée précocement dans l'étude prospective.

Matériel et méthode

L'objectif principal de l'étude était de comparer la mortalité à J28 après la randomisation entre un groupe de patients pris en charge avec de l'oxygène et un groupe de patients pris en charge avec de la VNI. Les objectifs secondaires étaient de comparer entre les groupes les taux d'intubation, d'infection nosocomiale, la mortalité des patients intubés, la survie à l'hôpital et la survie à 6 mois.

Les critères d'inclusion correspondaient à ceux des études antérieures chez les patients immunodéprimés :

- Patient adulte
- Admission en réanimation pour détresse respiratoire aiguë définie par $PaO_2 < 60$ mmHg en air ambiant ou tachypnée > 30 /min ou signe clinique de détresse respiratoire (tirage intercostal ou sus-

claviculaire, balancement thoraco-abdominal) ou dyspnée de repos, sans critère immédiat d'intubation.

- Et immunodépression définie par une maladie maligne solide ou hématologique en cours de traitement, ou une transplantation d'organe, ou un traitement au long cours par corticoïdes ou immunosuppresseurs. L'existence d'une maladie VIH n'était pas à elle seule considérée comme une immunodépression car la mortalité de ces patients s'est nettement améliorée dans les dernières années et dépend de la prise du traitement antiviral et des comorbidités (66).

Les critères de non inclusion concernaient les IRA en rapport avec œdème pulmonaire cardiogénique ou une exacerbation de BPCO pour lesquels la VNI restait fortement recommandée (41), les patients ayant des critères d'intubation immédiat (coma, défaillances associées), ceux qui avaient une détresse respiratoire non aiguë (sous oxygène depuis plus de 72 h), les patients ayant une limitation des thérapeutiques actives avec décision de non recours à l'intubation.

Il s'agissait d'une étude ouverte car le matériel d'oxygénation pouvait difficilement être utilisé en aveugle.

La randomisation était stratifiée sur la sévérité de l'IRA définie par un besoin en O₂ supérieur ou inférieur à 9l/min au moment de la randomisation, la cause de l'immunodépression (maladie maligne ou autre) et le centre. Le ratio de randomisation était de 1 pour 1. Elle était centralisée sur un site internet à partir d'une base préétablie.

Les critères d'intubation étaient relevés tous les jours et définis par des besoins importants d'oxygène ou l'impossibilité de sevrage de la VNI plus de 2h ou l'apparition de défaillances d'organe associées.

L'apparition d'un de ces critères était assortie d'un conseil d'intubation. En l'absence d'intubation par les cliniciens, la raison devait être documentée sur le crf.

Les données relevées concernaient l'étiologie de la détresse respiratoire aiguë, la sévérité de l'IRA et l'évolution des patients.

L'analyse statistique était prévue en intention de traiter et le critère de jugement principal évalué par un test de chi². La survie était évaluée par un test de Kaplan-Meier censuré à J28. La comparaison des

survies a été évaluée par un test de log-rank prenant en compte l'ensemble du suivi de 28 jours dans les 2 groupes. L'incidence cumulée d'intubation (avec le décès sans intubation comme risque compétitif) était évaluée par un test non paramétrique. Les critères de jugement secondaires étaient évalués par de test de chi2 ou des courbes de Kaplan-Meier avec un test du log-rank selon la variable. Pour les groupes prédéfinis (type de pathologie sous-jacente et débit d'oxygène) une analyse de sous-groupe avec un modèle de régression logistique était prévue pour évaluer la mortalité à J28. Les mortalités attendues étaient de 35% dans le groupe O₂ et 20% dans le groupe VNI. Avec une puissance de 90%, un risque α à 5% et un test bilatéral, le nombre de patients à inclure était de 187 par groupe soit 374 patients. Une analyse intermédiaire d'efficacité était prévue à la moitié des inclusions (187 patients).

Résultats

374 patients ont été randomisés en 16 mois, 183 patients dans le groupe oxygène et 191 dans le groupe VNI. La cause d'immunodépression était la maladie maligne dans la majorité des cas (80%), et les patients avaient peu d'autre comorbidité. A l'admission en réanimation, le débit d'oxygène nécessaire pour obtenir une hématoxémie correcte était élevé et comparable dans les 2 groupes (9(6-15) vs 9(5-15)l/min) et le PaO₂/FiO₂ estimé montrait l'existence d'une hypoxémie sévère (130 (86-205) dans le groupe O₂ et 156 (95-248) dans le groupe VNI). La cause majeure d'IRA était une pneumonie bactérienne (n=168, 45%) et seul 5% des patients (n=19) n'avaient pas de diagnostic au terme des examens.

Le critère de jugement principal (mortalité à J28) n'était pas différent entre les 2 groupes (27,3% dans le groupe O₂ et 24,1% dans le groupe VNI) (Fig 5). Concernant les critères de jugement secondaires, il n'y avait pas de différence significative entre groupe O₂ et le groupe VNI en termes de taux d'intubation (44,8% vs 38,2%, p=0,2) (Fig 6), de mortalité des patients intubés (47,6% vs 52,1%, p=0,58), d'infection nosocomiale (25,1 % vs 25,1%, p=0,99), de durée de séjour en réanimation (7 (3-16) vs 6 (3-16), p=0,55) et à l'hôpital (22(14-42) vs 24(12-43),p=0,99).

Les analyses en sous-groupe prévues n'ont pas montré de différence significative en termes de mortalité à J28 (Fig 7).

Discussion

Cette étude randomisée montrait que dans une population de patient immunodéprimés en IRA, dont le risque d'intubation était de 40%, l'utilisation de la VNI en réanimation n'était associée ni à un bénéfice sur la survie ni à une surmortalité à J28. Les autres critères secondaires n'étaient pas différents entre les groupes. Par ailleurs, il ne semblait pas y avoir de sous-population prédéfinie pouvant bénéficier ou non de la VNI.

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients hypoxémiques à l'admission et pour 40% d'entre eux l'intubation a été nécessaire au cours du séjour. Il s'agit donc de patients ayant un haut degré de sévérité à l'admission et pourtant la mortalité de ces patients est nettement plus faible que les patients des études antérieures (5,43,44,56). De ce fait, la puissance de l'étude est plus faible que prévue. Plusieurs explications sont possibles. D'abord la mortalité de ces patients en réanimation a diminué au cours du temps (Fig 2), les patients sont pris en charge plus tôt (le délai entre les premiers signes respiratoire et l'admission était de 1 jour en médiane) et enfin seulement 5% des patients n'avaient pas de diagnostic étiologique de l'IRA. Or dans une étude précédente, nous avons montré avec un interne sur les données de TRIALOH que l'absence de diagnostic était un facteur de risque de mortalité (21). D'autres études montraient des résultats similaires (15,19).

Une des principales limites de l'étude est l'utilisation de l'OHDH chez les patients du groupe O₂ et entre les séances de VNI. Ce système d'oxygénation était de plus en plus utilisé chez les patients hypoxémiques, sans étude démontrant sa supériorité en terme de mortalité jusqu'en 2015 (26). Son utilisation n'avait donc pas été prévue dans le protocole, même si son utilisation était relevée dans les données prospectives. Les études suivantes ont permis d'évaluer l'utilisation de l'OHDH chez les patients immunodéprimés en IRA.

Cette étude permettait donc de conclure que l'utilisation de la VNI n'était plus associée en 2015 à un bénéfice sur la mortalité chez les patients immunodéprimés en détresse respiratoire aiguë sans critère immédiats d'intubation.

Figure 5 : Survie à J28 selon le bras de randomisation

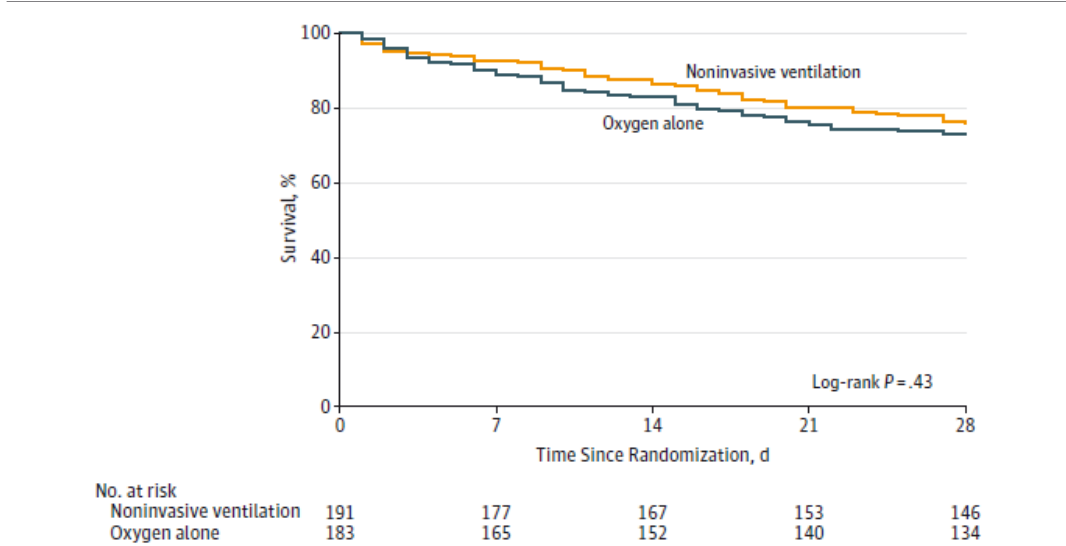


Figure 6 : probabilité d'intubation selon le groupe de randomisation

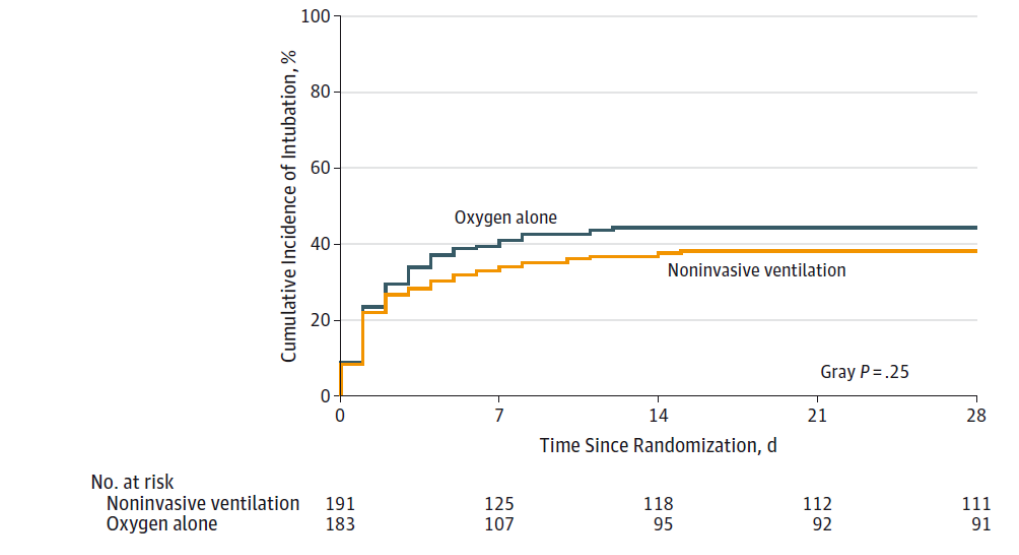
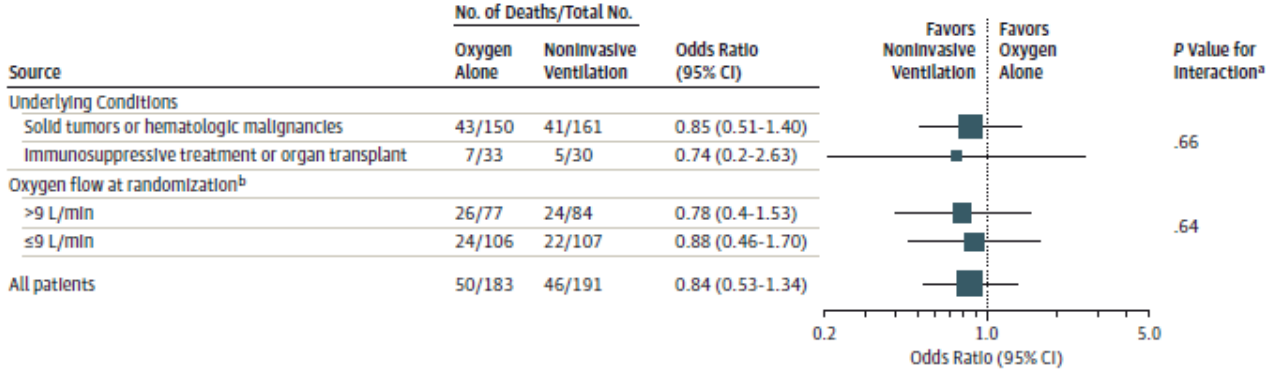


Figure 7 : Impact du groupe de randomisation sur la mortalité à J28 dans les sous-groupes prédéfinis



Underlying conditions were those mentioned by investigators at randomization. These may have been changed after further validation and thus differ from those in Table 1, which includes the final underlying immunosuppressive conditions. Sizes of data markers correspond to the relative size of each subgroup. Error bars indicate 95% confidence intervals.

^a From the Gray test.

^b Dichotomization at 9 L/min was preplanned and represents a subgroup from stratification.

Identifying Cancer Subjects With Acute Respiratory Failure at High Risk for Intubation and Mechanical Ventilation

Virginie Lemiale MD, Jérôme Lambert MD, Emmanuel Canet MD, Djamel Mokart MD, Frederic Pène MD PhD, Antoine Rabbat MD, Achille Kouatchet MD, François Vincent MD, Fabrice Bruneel MD, Didier Gruson MD, Sylvie Chevret MD PhD, and Elie Azoulay MD PhD, a Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study

BACKGROUND: We sought to identify risk factors for mechanical ventilation in patients with malignancies and acute respiratory failure (ARF). **METHODS:** We analyzed data from a previous randomized controlled trial in which nonintubated oncology and hematology subjects with ARF were randomized to early bronchoalveolar lavage or routine care in 16 ICUs in France. Consecutive patients with malignancies were admitted to the ICU for ARF in 2005 and 2006 with no intervention. **RESULTS:** During the study period, 219 patients were admitted to the ICU for ARF, and 8 patients were not included due to a nonintubation order. Data on the underlying disease, pulmonary involvement, and extrapulmonary organ dysfunctions were recorded at admission in the 211 remaining subjects. Ventilatory support included oxygen only (49 subjects), noninvasive ventilation (NIV) only (81 subjects), NIV followed by invasive mechanical ventilation (49 subjects), and first-line invasive mechanical ventilation (32 subjects). The 81 subjects who required invasive mechanical ventilation were compared with the 130 subjects who remained on oxygen or NIV. Factors associated with invasive mechanical ventilation by multivariate analysis were the oxygen flow required at ICU admission, the number of quadrants involved on chest x-ray, and hemodynamic dysfunction. Mortality rates for subjects who had NIV failure were 65.3% compared with 50% for subjects who were first-line intubated ($P = .34$). **CONCLUSIONS:** In cancer patients with ARF, hypoxemia, extent of pulmonary infiltration on chest x-ray, or hemodynamic dysfunction are risk factors for invasive mechanical ventilation. Mortality was not significantly different between NIV failure and first-line intubation. *Key words:* respiratory failure; noninvasive ventilation; immunosuppression; outcome; cancer mechanical ventilation. [Respir Care 2014;59(10):1517–1523. © 2014 Daedalus Enterprises]

Introduction

Acute respiratory failure (ARF) is frequent in patients with malignancies.¹ Indeed, respiratory events occur in 1%

(oncology) to 20% (hematology) of patients, reaching 40% in neutropenic patients and bone marrow transplant recipients.² Half of the patients with respiratory complications will require ICU admission for ARF or associated organ dysfunction.¹⁻³ As shown in earlier studies,^{4,5} when oncol-

Drs Lemiale, Canet, and Azoulay are affiliated with the ICU, and Drs Lambert and Chevret are affiliated with the Biostatistics Department, Saint Louis Teaching Hospital, Paris, France. Dr Mokart is affiliated with the ICU, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France. Dr Pène is affiliated with the ICU, Cochin Teaching Hospital, Paris, France. Dr Rabbat is affiliated with the ICU, Hotel Dieu Teaching Hospital, Paris, France. Dr Kouatchet is affiliated with the ICU, Angers Teaching Hospital, Angers, France. Dr Vincent is affiliated with the ICU, Avicenne Teaching Hospital, Bobigny, France. Dr Bruneel is affiliated with the ICU, Mignot

Hospital, Versailles, France. Dr Gruson is affiliated with Pellegrin Teaching Hospital, Bordeaux, France.

Supplementary material related to this paper is available at <http://www.rcjournal.com>.

This work was supported by Assistance Publique-Hôpitaux de Paris grant AOM 04.139 and the French Society for Intensive Care.

RESEARCH

Open Access



Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study

Virginie Lemiale^{1*}, Matthieu Resche-Rigon², Djamel Mokart³, Frédéric Pène⁴, Antoine Rabbat⁵, Achille Kouatchet⁶, François Vincent⁷, Fabrice Bruneeff⁸, Martine Nyunga⁹, Christine Lebert¹⁰, Pierre Perez¹¹, Anne-Pascale Meert¹², Dominique Benoît¹³, Sylvie Chevret² and Elie Azoulay³

Abstract

Background: In patients with hematological malignancies and acute respiratory failure (ARF), noninvasive ventilation was associated with a decreased mortality in older studies. However, mortality of intubated patients decreased in the last years. In this study, we assess outcomes in those patients according to the initial ventilation strategy.

Methods: We performed a post hoc analysis of a prospective multicentre study of critically ill hematology patients, in 17 intensive care units in France and Belgium. Patients with hematological malignancies admitted for ARF in 2010 and 2011 and who were not intubated at admission were included in the study. A propensity score-based approach was used to assess the impact of NIV compared to oxygen only on hospital mortality.

Results: Among 1011 patients admitted to ICU during the study period, 380 met inclusion criteria. Underlying diseases included lymphoid ($n = 162$, 42.6 %) or myeloid ($n = 141$, 37.1 %) diseases. ARF etiologies were pulmonary infections ($n = 161$, 43 %), malignant infiltration ($n = 65$, 17 %) or cardiac pulmonary edema ($n = 40$, 10 %). Mechanical ventilation was ultimately needed in 94 (24.7 %) patients, within 3 [2–5] days of ICU admission. Hospital mortality was 32 % (123 deaths). At ICU admission, 142 patients received first-line noninvasive ventilation (NIV), whereas 238 received oxygen only. Fifty-five patients in each group (NIV or oxygen only) were matched according the propensity score. NIV was not associated with decreased hospital mortality [OR 1.5 (0.62–3.65)].

Conclusions: In hematology patients with acute respiratory failure, initial treatment with NIV did not improve survival compared to oxygen only.

Clinical trial.gov number NCT 01172132

Keywords: Noninvasive ventilation, Immunosuppression, Leukemia, Lymphoma, Neutropenia, Mechanical ventilation

*Correspondence: virginie.lemiale@hopitalp.fr

¹ AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Medical ICU, 1 avenue Claude-Berling, 75003 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure

A Randomized Clinical Trial

Virginie Lemiale, MD; Djamel Mokart, MD; Matthieu Resche-Rigon, MD, PhD; Frédéric Pène, MD, PhD; Julien Maysaux, MD; Etienne Faucher, MD; Martine Nyunga, MD; Christophe Girault, MD, PhD; Pierre Perez, MD; Christophe Guitton, MD, PhD; Kenneth Ekpe, MD; Achille Kouatchet, MD; Igor Théodose, MS; Dominique Benoit, MD, PhD; Emmanuel Canet, MD; François Barbier, MD, PhD; Antoine Rabbat, MD; Fabrice Bruneel, MD; François Vincent, MD; Kada Klouche, MD, PhD; Koritar Loay, MD; Eric Mariotte, MD; Lila Bouadma, MD, PhD; Anne-Sophie Moreau, MD; Amélie Seguin, MD; Anne-Pascale Meert, MD, PhD; Jean Reignier, MD, PhD; Laurent Papazian, MD, PhD; Ilham Mehziari, MD; Yves Cohen, MD, PhD; Maleka Schenck, MD; Rebecca Hamidfar, MD; Michael Darmon, MD, PhD; Alexandre Demoule, MD, PhD; Sylvie Chevret, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; for the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH)

IMPORTANCE Noninvasive ventilation has been recommended to decrease mortality among immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure. However, its effectiveness for this indication remains unclear.

OBJECTIVE To determine whether early noninvasive ventilation improved survival in immunocompromised patients with nonhypercapnic acute hypoxemic respiratory failure.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Multicenter randomized trial conducted among 374 critically ill immunocompromised patients, of whom 317 (84.7%) were receiving treatment for hematologic malignancies or solid tumors, at 28 intensive care units (ICUs) in France and Belgium between August 12, 2013, and January 2, 2015.

INTERVENTIONS Patients were randomly assigned to early noninvasive ventilation (n = 191) or oxygen therapy alone (n = 183).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcome was day-28 mortality. Secondary outcomes were intubation, Sequential Organ Failure Assessment score on day 3, ICU-acquired infections, duration of mechanical ventilation, and ICU length of stay.

RESULTS At randomization, median oxygen flow was 9 L/min (interquartile range, 5-15) in the noninvasive ventilation group and 9 L/min (interquartile range, 6-15) in the oxygen group. All patients in the noninvasive ventilation group received the first noninvasive ventilation session immediately after randomization. On day 28 after randomization, 46 deaths (24.1%) had occurred in the noninvasive ventilation group vs 50 (27.3%) in the oxygen group (absolute difference, -3.2 [95% CI, -12.1 to 5.6]; $P = .47$). Oxygenation failure occurred in 155 patients overall (41.4%), 73 (38.2%) in the noninvasive ventilation group and 82 (44.8%) in the oxygen group (absolute difference, -6.6 [95% CI, -16.6 to 3.4]; $P = .20$). There were no significant differences in ICU-acquired infections, duration of mechanical ventilation, or lengths of ICU or hospital stays.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among immunocompromised patients admitted to the ICU with hypoxemic acute respiratory failure, early noninvasive ventilation compared with oxygen therapy alone did not reduce 28-day mortality. However, study power was limited.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT01915719

JAMA. doi:10.1001/jama.2015.12402
Published online October 7, 2015.

← Editorial

+ Supplemental content at jama.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH) members are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Elie Azoulay, MD, PhD, Medical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France (elie.azoulay@stls.aphp.fr).

Section Editor: Derek C. Angus, MD, MPH, Associate Editor, JAMA (gangusdc@upmc.edu).

E1

3- Place de l'Oxygène haut débit humidifié (OHDH)

a- Technique

L'autre système d'oxygénation utilisé chez les patients de réanimation est l'oxygène haut débit humidifié (OHDH).

Ce système permet l'inspiration de gaz réchauffé avec un débit allant de 15 à 60l/min (Table 1). La FiO_2 indépendamment réglée, peut être augmentée jusqu'à 100%. L'humidification et le réchauffement des gaz inspirés au moyen d'un humidificateur chauffant permettent la tolérance de tels débits délivrés par des canules nasales. Ces débits délivrés sont en rapport avec les débits inspiratoires des patients en détresse respiratoire aiguë (27).

Contrairement aux systèmes standards d'oxygénation (canules nasales, masque sans réserve et masque avec réserve), l'OHDH autorise une FiO_2 constante puisque le débit de gaz délivré est au moins égal au débit inspiratoire du patient. Le gaz inspiré n'est donc pas mixé avec l'air environnant comme lors de l'utilisation de l'oxygène standard (27).

De plus, les débits élevés de gaz inspirés créent, par effets venturi, une pression positive dans les voies aériennes qui améliorerait l'oxygénation et diminuerait le travail inspiratoire. Les études physiologiques évaluent cette pression positive jusqu'à $3,3 \pm 1,1$ cm H_2O . Cette pression dépend largement du débit de gaz dans le système et de l'ouverture ou de la fermeture de la bouche du patient (67).

Par ailleurs ce système autorise un renouvellement constant de gaz dans l'espace mort permettant une diminution de la PCO_2 (68). Enfin, le confort d'utilisation semble supérieur à celui de la VNI en raison de l'absence de masque naso-buccal et supérieur à l'oxygène standard en raison de l'humidification des gaz inspirés (13).

b- Chez le patient non immunodéprimé

Cependant jusqu'en 2015, peu d'études avaient été publiées sur l'efficacité de l'OHDH. Chez le patient non immunodéprimé en réanimation, des études de faible effectif montraient une diminution de la fréquence respiratoire et une amélioration de l'oxygénation (69–71). Quelques cas rapportés insistaient néanmoins, sur le risque de retard d'intubation (72).

Enfin, une étude physiologique montrait que le confort lié à la technique était accrue car grâce à l'humidification, le calibre des voies nasales n'étaient pas altérés par l'utilisation de l'OHDH (28).

En 2015, une étude randomisée comportant 310 patients recevant soit de l'oxygène standard, soit de la VNI, soit de l'OHDH pour une détresse respiratoire aiguë de novo, montrait une diminution de la mortalité dans le groupe OHDH (26). Le critère de jugement principal (taux d'intubation) n'était pas différent entre les groupes sauf dans le sous-groupe des patients les plus sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$).

c- Chez le patient immunodéprimé

Chez les patients immunodéprimés, les études étaient encore plus rares, observationnelles, non randomisées. Une étude de 2011, évaluait l'utilisation de OHDH chez 132 patients atteints de tumeur solide. Les signes respiratoires s'amélioraient sans intubation pour 41% d'entre eux, étaient stables pour 44% des patients et nécessitaient l'intubation dans 15% des cas (73)

Une autre étude rétrospective de 2015, montrait chez 45 patients que l'OHDH permettait d'améliorer l'oxygénation et évitait l'intubation pour 33% des patients. La mortalité des patients traités par OHDH était plus faible que celle des patients intubés (74).

En 2015, une étude rétrospective comparant 2 groupes de patients qui recevaient soit des séances de VNI intercalées avec de l'OHDH soit un autre système d'oxygénation (oxygène standard, VNI ou OHDH isolés). L'analyse par un score de propension permettait de comparer 2 groupes de 69 patients. Le taux d'intubation n'était pas différent mais la mortalité était significativement plus faible dans le groupe VNI+ OHDH (75)

Enfin une étude physiologique de 2013, montrait que l'utilisation de VNI ou OHDH pendant 2 heures était comparable sur la diminution l'intensité de la dyspnée chez des patients en soins palliatifs (76).

L'ensemble de ces résultats ne permettait pas de porter une conclusion claire sur l'impact de l'OHDH sur l'intubation et la mortalité chez les patients immunodéprimés.

Il y avait donc une place pour l'exploration de ce système d'oxygénation dans la population de patients immunodéprimés.

J'ai commencé par une étude randomisée sur l'efficacité à court terme puis une étude ancillaire de l'étude IVNICTUS afin d'évaluer l'impact de ce système sur la mortalité à J28.

d-Article 4 : Efficacité à court terme et tolérance de l'OHDH chez le patient immunodéprimé en détresse respiratoire aiguë.

Référence 77

Introduction : Pendant la conception et la réalisation de l'étude randomisée IVNICTUS, L'OHDH bien que partiellement évalué était de plus en plus utilisé en réanimation. Ce système paraissait intéressant pour les patients immunodéprimés pour lesquels l'intubation reste associée à une mortalité élevée. Cependant, quelques cas rapportés mettaient en exergue le risque d'intubation trop tardive (72). Par ailleurs, l'expérience clinique chez nos patients de réanimation immunodéprimés ne semblait montrer ni amélioration du confort ni efficacité sur la diminution du risque d'intubation.

Dans un premier temps, j'ai conçu une étude prospective préliminaire visant à évaluer le confort et l'efficacité à court terme de cette technique.

Matériel et méthode

Dans 4 réanimations du GRRR-OH, nous avons randomisé des patients immunodéprimés en IRA à l'admission pour recevoir de l'oxygène par masque venturi ou par oxygène haut débit humidifié.

Le masque à oxygène venturi a été choisi car il permet de régler au moins approximativement la FiO_2 et d'homogénéiser les données.

Les patients étaient suivis sur 2 heures seulement et le devenir (intubation et mortalité) était évalué à la fin d'hospitalisation en réanimation.

Le critère de jugement principal était la nécessité d'augmenter le niveau de support ventilatoire au cours des 2 heures (VNI ou intubation). Le choix de 2 heures de suivi était lié à l'évolution potentiellement rapide de l'IRA chez ces patients à haut risque d'intubation.

Les critères d'évaluation secondaires dans cette étude étaient la dyspnée, le confort du système et la soif à 1 et 2 heures du début d'utilisation du système. Ces variables étaient évaluées par une échelle numérique de 0 à 10.

Les critères d'inclusion comprenaient une détresse respiratoire (tachypnée > 30/min, nécessité de plus de 6 L/min pour obtenir une saturation en O₂ >95%) et une immunodépression définie par une maladie onco-hématologique, une transplantation d'organe solide ou un traitement immunosuppresseur.

Les principaux critères d'exclusion comprenaient l'existence de critère d'intubation immédiats à l'admission, une décision de non intubation et une hypercapnie >50mmHg à l'admission.

Le nombre de patients à inclure dans l'étude a été calculé en considérant que 30% des patients du groupe venturi atteindrait le critère de jugement principal, versus 10% dans le groupe OHDH. En considérant une puissance de 80% et un risque α de 5% (test unilatéral), 49 patients étaient nécessaires par groupe.

Le critère de jugement principal était évalué en intention de traiter par un test de chi² comparant les 2 groupes. Les critères de jugement secondaires étaient évalués à H₂ par un test de Wilcoxon, chez les patients recevant encore le système randomisé. La mortalité n'a pas été évaluée car l'étude portait sur 2 heures et ne permettaient pas de tenir compte de l'évolution ultérieure chez les patients.

Résultats

102 patients ont été randomisés et 2 patients ont retiré leur consentement après le début de l'étude.

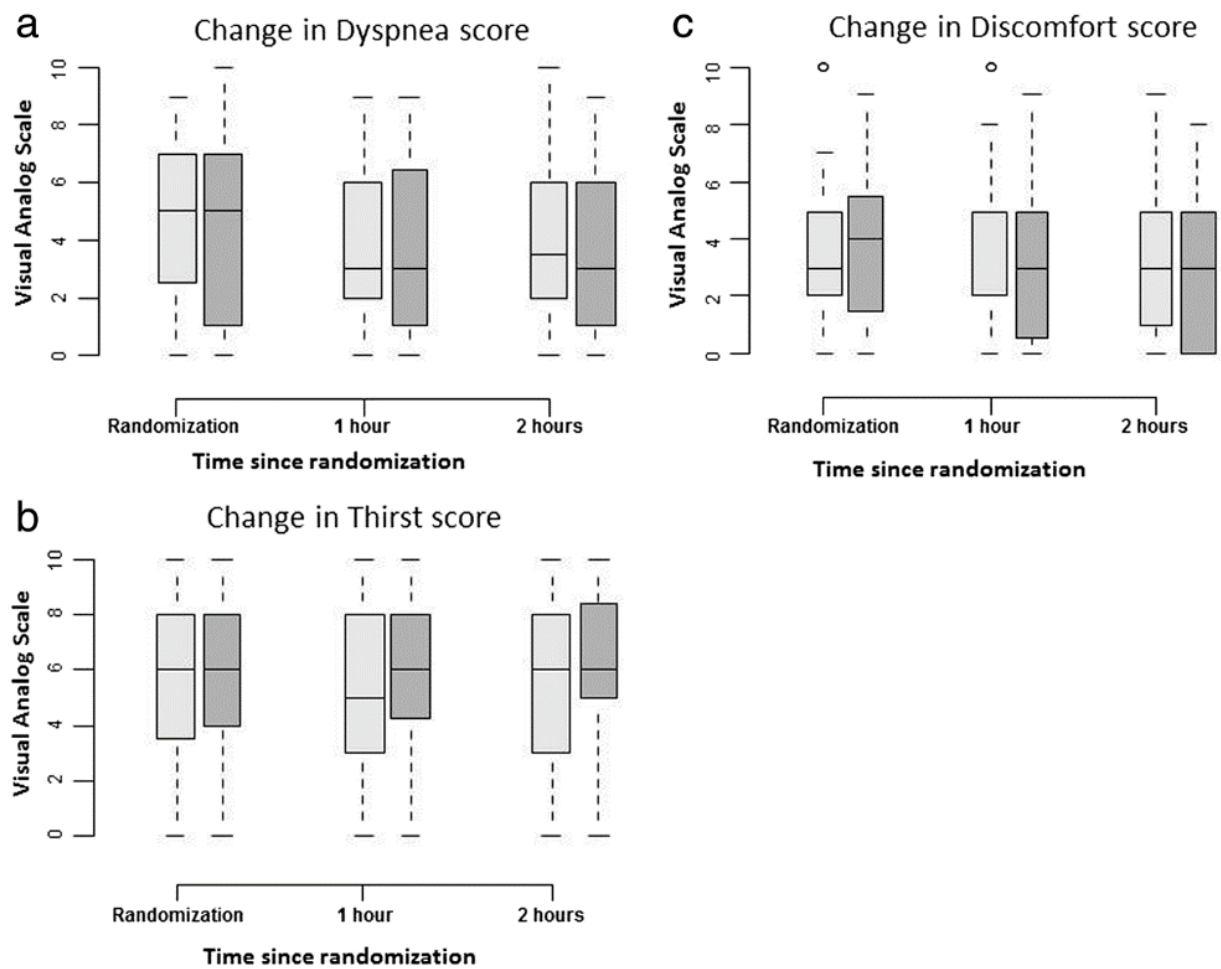
100 patients ont été analysés (48 patients dans le groupe venturi, et 52 patients dans le groupe OHDH).

Il s'agissait principalement de patients ayant une pathologie hématologique maligne (n=61) et/ou un traitement par stéroïdes (n=65). Le sepsis est la première cause d'admission (n=50). L'hypoxémie estimée par le rapport PaO₂/FiO₂ était sévère dans les 2 groupes (128 (48-178) vs 100 (40-156)). Au cours du séjour en réanimation, 39 patients ont nécessité une intubation et ventilation mécanique invasive. La mortalité globale était de 24%.

Le critère de jugement principal a été atteint chez 15% des patients du groupe venturi et 8% du groupe OHDH. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0,36).

Concernant les critères de jugements secondaires il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (fig 8).

Figure 8 : modification de la dyspnée, inconfort et soif dans le groupe venturi (gris foncé) et OHDH (gris clair)



Enfin les variations de fréquence respiratoire et de fréquence cardiaque n'étaient pas différentes entre les groupes après randomisation.

Discussion

Cette étude préliminaire de faible effectif montrait donc que chez les patients immunodéprimés, l'efficacité immédiate et le confort de l'OHDH n'étaient pas significativement différents par rapport à l'oxygène. Cependant la puissance de l'étude n'était pas suffisante puisque seul 12% des patients avaient atteints le critère de jugement principal. Pourtant les patients inclus dans l'étude avaient une sévérité importante puisque 39% ont été intubés au cours du séjour en réanimation. Ce chiffre est concordant avec celui des études précédemment décrites.

Les objectifs secondaires ne montraient pas non plus le bénéfice de l'OHDH, contrairement à d'autres études physiologiques (28). L'inconfort lié à l'oxygène n'est probablement qu'une partie de l'inconfort que subissent ces patients du fait de leur traitement en hématologie. Enfin, dans cette étude l'OHDH a été utilisé à un débit de 40l/min qui est peut-être insuffisant pour les débits inspiratoires chez ces patients au cours de l'IRA. Ces débits étaient les débits utilisés dans les études publiées. Cependant des évaluations plus récentes tendent à montrer qu'un débit plus important (50-60 l/min) semble plus efficace et bien toléré (27).

Même si cette étude exploratoire ne montrait pas de bénéfice majeur ni sur l'efficacité à court terme ni sur le confort, elle donnait des arguments pour une étude de plus grande ampleur visant à évaluer l'OHDH chez les patients immunodéprimés.

e- Article 5 : Impact de l'utilisation de l'OHDH sur la survie à J28 des patients immunodéprimés en détresse respiratoire aiguë.

Référence 78

Introduction :

En 2015, l'étude FLORALI montrait que chez le patient en détresse respiratoire aiguë, l'OHDH permettait de diminuer la mortalité et chez les patients les plus graves, de limiter l'intubation par rapport à une prise en charge par VNI ou oxygène standard (26).

Or dans l'étude IVNICTUS (79), un certain nombre de patients recevaient de l'OHDH de façon non contrôlée, dans les 2 groupes de randomisation. C'était une des critiques majeures de l'étude IVNICTUS.

L'étude randomisée sur le confort et l'efficacité à court terme ne montrait pas de bénéfice de l'OHDH. L'objectif de cette étude ancillaire était d'évaluer l'impact de l'utilisation de l'OHDH sur la survie des patients à 28 jours.

Matériel et méthodes

Les patients de l'étude IVNICTUS ont été inclus dans l'étude ancillaire. Seuls les patients hospitalisés plus de 2 jours en réanimation ont été analysés dans l'étude afin d'analyser uniquement les patients exposés suffisamment longtemps à l'OHDH.

Le groupe de patients recevant de l'OHDH a été comparé au groupe de patient n'ayant reçu que de l'oxygène standard, indépendamment du groupe de randomisation dans l'étude IVNICTUS. En effet dans l'étude IVNICTUS, l'OHDH avait été utilisé de façon non contrôlée dans les 2 groupes de randomisation.

Le critère de jugement principal était la mortalité à J28, tandis que les critères secondaires étaient la nécessité d'intubation, le risque d'infection nosocomiale, les durées d'intubation, de séjour en réanimation et à l'hôpital, la mortalité des patients intubés.

Afin de minimiser les biais entre les 2 groupes de patients, un score de propension (Pr) de recevoir de l'OHDH a été construit. Les variables introduites dans le score de propension comprenaient :

- Le groupe de randomisation (VNI ou oxygène)
- La strate concernant la maladie sous-jacente à la randomisation (pathologie maligne ou autre immunodépression)
- La strate concernant le débit d'oxygène à la randomisation (+/- 9 l/min)
- Les données de l'admission associées, dans les études précédentes, au risque d'intubation (fréquence respiratoire, saturation en oxygène à l'admission, le SOFA J1 et le diagnostic présumé à J1) ou à la mortalité (performans status altéré, délai entre le début des symptômes et la randomisation, antécédant d'allogreffe de moelle osseuse).

Les 2 populations étaient appariées sans remplacement avec un calliper à 0.2 du logit de Pr. Le critère de jugement principal (mortalité à J28) et les critères secondaires ont été comparés en utilisant un modèle de Cox car la survie est une variable dépendant du temps. Outre la survie global, l'intérêt du modèle est d'intégrer le délai entre l'inclusion dans l'étude (début de l'OHDH ou oxygène) et le décès.

Résultats

Parmi les patients de l'étude IVNICTUS, 353 patients ont été analysés. Au cours des 2 premiers jours de réanimation, 127 patients ont bénéficié d'OHDH tandis que 226 patients recevaient de l'oxygène standard. Parmi ces patients, 102 (28,8%) recevaient de l'oxygène seulement, 71 (20,1%) recevaient de l'OHDH seulement, 124 (35,1%) recevaient de l'oxygène et de la VNI et enfin 56 (15,8%) recevaient l'OHDH et la VNI. La mortalité à J28 et le risque d'intubation n'étaient pas différents entre les patients recevant ou non de l'OHDH, respectivement 25,9% vs 20,7% (p=0,23) et 44,9% vs 37,6% (p=0,21).

Le score de propension a permis d'évaluer 90 patients dans chaque groupe. Outre les caractéristiques permettant l'appariement, ces 2 cohortes étaient comparables en termes de diagnostic étiologique et de proportion de patients ayant une neutropénie à l'admission.

La mortalité à J28 ainsi que les critères de jugement secondaires n'étaient pas différents entre les groupes appariés. Le taux de mortalité à J28 était respectivement de 23,3% dans le groupe OHDH et 25,5% dans le groupe oxygène standard (HR=0,80 [0,45-1,43]) (fig 9). Le risque d'intubation était respectivement de 44,4% vs 53,3% (HR= 0,42 [0,11-1,61]) (Table 5). Enfin, les autres critères secondaires n'étaient pas significativement différents entre les groupes : taux d'infection nosocomiale (HR=0,80 [0,39-1,66]), durée de ventilation mécanique (13[4-46] vs 16[8-33] jours, p=0,32), mortalité des patients intubés (respectivement 18/40 vs 19/48, p=0,61).

Discussion

Dans cette étude ancillaire, l'utilisation de l'OHDH ne modifiait pas le risque d'intubation ni le taux de mortalité à J28 chez les patients immunodéprimés en IRA. Pourtant, la population ainsi sélectionnée était à haut risque d'intubation car plus de 40 % des patients ont été intubés dans chaque groupe et près de 25% des patients décédaient avant J28. Les biais liés à l'utilisation non contrôlée de l'OHDH ont été limités par le score de propension.

Ces résultats n'étaient pas concordants avec les études réalisées chez les patients immunodéprimés pendant la même période (table 6). On peut noter que ces études étaient néanmoins variables en termes de type d'immunodépression, de dessin d'étude et de critère de jugement.

Mon étude préliminaire ouvrait donc la possibilité d'une étude randomisée contrôlée, comparant une population de patients immunodéprimés en IRA recevant de l'oxygène standard versus une population recevant de l'OHDH.

Figure 9 : Courbe de survie à J28 de la cohorte appariée.

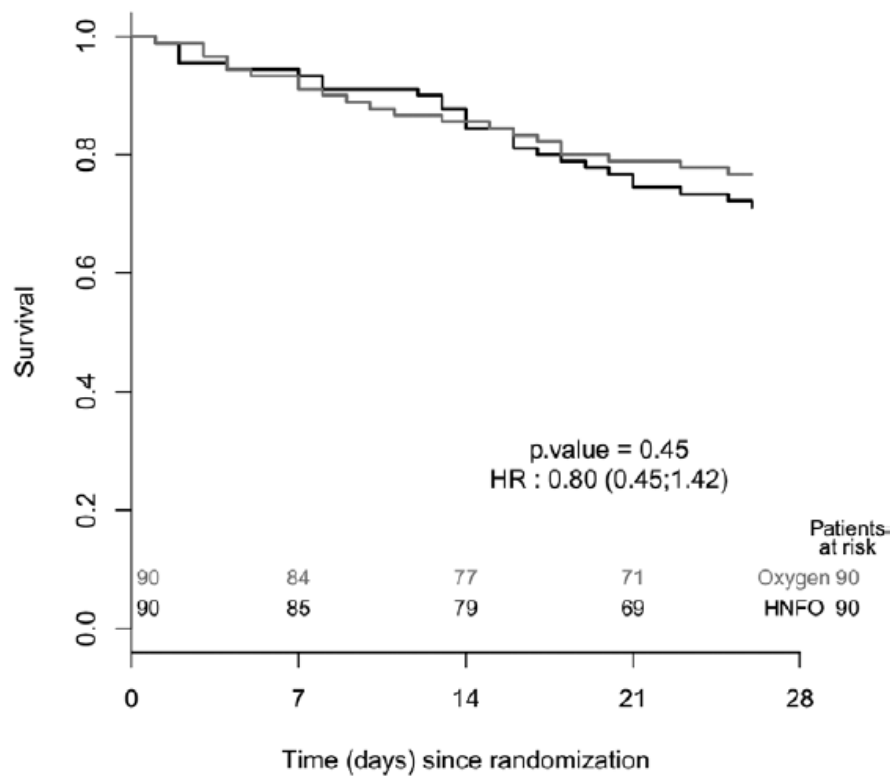


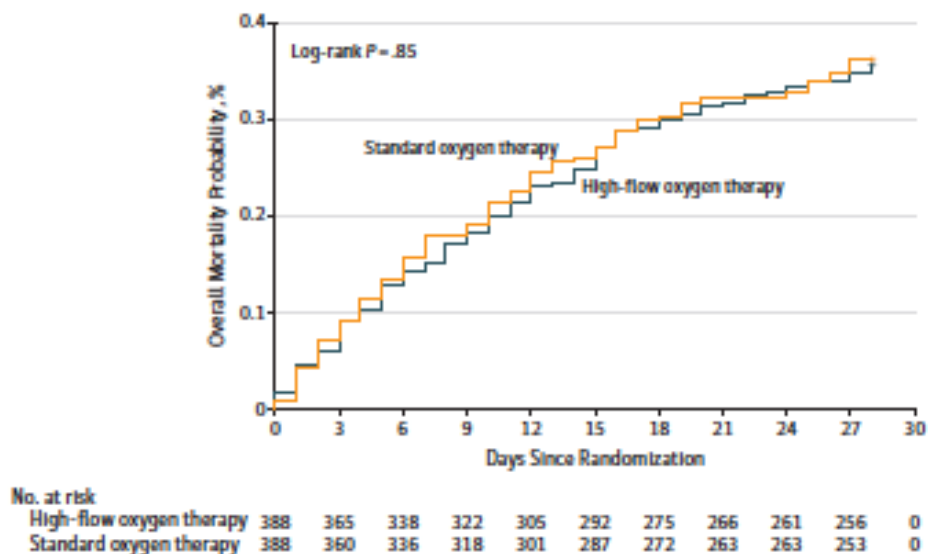
Table 5 : Comparaisons des critères de jugements.

TABLE 2. Primary and Secondary Outcomes According to Oxygenation Strategy in the Matched Population

	High-Flow Nasal Oxygen Group (n = 90)	O ₂ Group (n = 90)	Hazard Ratio 95% CI	p
Primary endpoint				
All cause 28-d mortality	21 (23.3%)	23 (25.5%)	0.80 (0.45–1.43)	0.45
Secondary endpoints				
Need for invasive mechanical ventilation	40 (44.4%)	48 (53.3%)	0.42 (0.11–1.61)	0.20
Duration of mechanical ventilation	13 [4–46]	16 [8–33]		0.32
ICU-acquired infection	21 (23.3%)	28 (31.1%)	0.80 (0.39–1.66)	0.55
Length of ICU stay	8 [5–16]	8 [3–29]		0.59
Length of hospital stay	24 [14–51]	32 [19–52]		0.25

Dans les suites de cette étude, le GRRR-OH a réalisé une étude randomisée prospective évaluant l'OHDH vs l'O₂ (80). J'ai activement participé à la conception et à la réalisation de cette étude. Les centres recruteurs du GRRR-OH ont inclus 776 patients immunodéprimés admis en réanimation pour IRA et nécessitant au moins 6l/min d'oxygène. Le critère de jugement principal de l'étude, la mortalité à J28, n'était pas différente entre un groupe de patients qui recevaient de l'OHDH et un groupe de patient recevant de l'oxygène standard (fig 10). Les critères de jugements secondaires (taux d'intubation, taux d'infection nosocomiale, durées de séjours en réanimation et à l'hôpital) ne différaient pas entre les groupes. La conclusion de cette nouvelle étude ne mettait pas en évidence de bénéfique de l'OHDH chez les patients immunodéprimés.

Fig 10 : critère de jugement principal de l'étude High



Des méta-analyses sur l'impact de l'OHDH chez le patient immunodéprimé ont été récemment réalisées. Ces études ne retrouvent pas de bénéfice en termes de mortalité mais un risque moindre d'intubation (81,82).

Table 6 : Etudes publiées sur l'IRA de l'immunodéprimé pris en charge par OHDH avant 2015

Etude	Design	Patients (n)	Mortalité O ₂ (+/-VNI)	Mortalité HFNC	Mortalité HFNC + VNI	p
Mokart D ICM 2015	Rétrospective Score de propensité	69 HNFC ou O ₂ ou VNI 69 HNFC + VNI	54%		36%	0.027
Frat JP Lancet respi med 2016	Post hoc de floriali O ₂ vs HFNC vs VNI	30 O ₂ 26 HFNC 26 VNI	20%	15%	42%	0.06
Coudroy R AIC 2016	Rétrospective	25 VNI + O ₂ 60 OHDH 30 VNI+OHDH	44%	15%	36%	0.01

RESEARCH

Open Access



The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial

Virginie Lemiale^{1*}, Djamel Mokart², Julien Mayaux³, Jérôme Lambert⁴, Antoine Rabbat⁵, Alexandre Demoule³ and Elie Azoulay¹

Abstract

Introduction: In immunocompromised patients, acute respiratory failure (ARF) is associated with high mortality, particularly when invasive mechanical ventilation (IMV) is required. In patients with severe hypoxemia, high-flow nasal oxygen (HFNO) therapy has been used as an alternative to delivery of oxygen via a Venturi mask. Our objective in the present study was to compare HFNO and Venturi mask oxygen in immunocompromised patients with ARF.

Methods: We conducted a multicenter, parallel-group randomized controlled trial in four intensive care units. Inclusion criteria were hypoxemic ARF and immunosuppression, defined as at least one of the following: solid or hematological malignancy, steroid or other immunosuppressant drug therapy, and HIV infection. Exclusion criteria were hypercapnia, previous IMV, and immediate need for IMV or noninvasive ventilation (NIV). Patients were randomized to 2 h of HFNO or Venturi mask oxygen.

Results: The primary endpoint was a need for IMV or NIV during the 2-h oxygen therapy period. Secondary endpoints were comfort, dyspnea, and thirst, as assessed hourly using a 0–10 visual analogue scale. We randomized 100 consecutive patients, including 84 with malignancies, to HFNO ($n = 52$) or Venturi mask oxygen ($n = 48$). During the 2-h study treatment period, 12 patients required IMV or NIV, and we found no significant difference between the two groups (15 % with HFNO and 8 % with the Venturi mask, $P = 0.36$). None of the secondary endpoints differed significantly between the two groups.

Conclusions: In immunocompromised patients with hypoxemic ARF, a 2-h trial with HFNO improved neither mechanical ventilatory assistance nor patient comfort compared with oxygen delivered via a Venturi mask. However, the study was underpowered because of the low event rate and the one-sided hypothesis.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02424773. Registered 20 April 2015.

* Correspondence: virginielemiale@aphp.fr

¹Medical ICU, Saint Louis Teaching Hospital, APHP, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

Full list of author information is available at the end of the article



High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study

Virginie Lemiale, MD¹; Matthieu Resche-Rigon, MD²; Djamel Mokart, MD³; Frédéric Pène, MD, PhD⁴; Laurent Argaud, MD⁵; Julien Mayaux, MD⁶; Christophe Guitton, MD⁷; Antoine Rabbat, MD⁸; Christophe Girault, MD, PhD⁹; Achille Kouatchet, MD¹⁰; François Vincent, MD¹¹; Fabrice Bruneel, MD¹²; Martine Nyunga, MD¹³; Amélie Seguin, MD¹⁴; Kada Klouche, MD¹⁵; Gwenahel Colin, MD¹⁶; Loay Kontar¹⁷; Pierre Perez, MD¹⁸; Anne-Pascale Meert, MD, PhD¹⁹; Dominique D. Benoit, MD, PhD²⁰; Laurent Papazian, MD, PhD^{21,22}; Alexandre Demoule, MD, PhD⁶; Sylvie Chevret, MD, PhD²; Elie Azoulay, MD, PhD¹

¹Medical ICU, Saint Louis Teaching Hospital, Paris, France.

²Biostatistics department, Saint Louis Teaching Hospital, Paris, France.

³Medical and surgical ICU, Paoli Calmettes Institut Marseilles, France.

⁴Medical ICU, Cochin Teaching Hospital, Paris, France.

⁵Medical and surgical ICU, Edouard Herriot Teaching hospital, Lyon, France.

⁶Medical ICU, Pitié-Salpêtrière Teaching Hospital, Paris, France.

⁷Medical ICU, Hotel Dieu Teaching hospital, Nantes, France.

⁸Medical ICU, Respiratory Unit, Cochin Teaching Hospital, Paris, France.

⁹Medical ICU, C Nicolle Hospital, Rouen, France.

¹⁰Medical ICU, Angers Teaching Hospital, Angers, France.

¹¹Medical and surgical ICU, Montfermeil Hospital, Montfermeil, France.

¹²Medical ICU, Mignot Hospital, Versailles, France.

¹³Medical and surgical ICU, Roubaix Hospital, France.

¹⁴Medical ICU, Caen Teaching Hospital, Caen, France.

¹⁵Medical ICU, Montpellier Teaching Hospital, Montpellier, France.

¹⁶Medical ICU, La Roche sur Yon Hospital, La Roche Sur Yon, France.

¹⁷Medical ICU, Amiens Teaching Hospital, Amiens, France.

¹⁸Medical ICU, Brabois Teaching Hospital, Nancy, France.

¹⁹Medical ICU, Institut J Bordet, Bruxelles, Belgium.

²⁰Medical ICU, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

²¹Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Réanimation des Détresses Respiratoires et des Infections Sévères, Marseille, France.

²²Aix-Marseille Université, Faculté de médecine, URMITE UMR CNRS 7276, Marseille, France.

Drs. Lemiale, Azoulay, Resche-Rigon, and Chevret designed the study, made statistics, and wrote the article. Drs. Lemiale, Mokart, Pène, Argaud, Mayaux, Guitton, Rabbat, Girault, Kouatchet, Vincent, Bruneel, Nyunga, Seguin, Klouche, Colin, Kontar, Perez, Meert, Benoit, and Papazian

Copyright © 2018 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002085

included the patients and acquired the data. Drs. Lemiale, Azoulay, and Resche-Rigon analyzed and interpreted the data. Drs. Lemiale, Demoule, and Azoulay drafted the article. All the authors reviewed the article and revised it critically for important intellectual content. All authors approved the final version to be published.

Clinical trial.gov number NCT01915719.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported by a grant from Outcomerea and Legs Poix (Chancellerie de Paris).

Dr. Girault disclosed other support (support for travel to meetings and payment for development of educational presentations outside the study by Fischer & Paykel Healthcare). Dr. Demoule disclosed other support (research contract with Philips Research tools lend by Dräger) and received funding from Covidien and Maquet. His institution received funding from Covidien. Dr. Azoulay received funding from GILEAD (board member). His institution received funding from Fisher&Payckle, Gilead, Astellas, and Alexion. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: virginie.lemiale@sls.aphp.fr

Objective: In immunocompromised patients with acute respiratory failure, invasive mechanical ventilation remains associated with high mortality. Choosing the adequate oxygenation strategy is of the utmost importance in that setting. High-flow nasal oxygen has recently shown survival benefits in unselected patients with acute respiratory failure. The objective was to assess outcomes of immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen.

Design: We performed a post hoc analysis of a randomized controlled trial of noninvasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure.

4-Discussion

En premier lieu, de l'ensemble de ces études il ressort que la meilleure stratégie d'oxygénation du patient immunodéprimé, n'est pas liée à l'utilisation d'un système d'oxygénation tel que la VNI ou l'OHDH. Ces systèmes ne permettent pas à eux seuls de limiter le risque d'intubation. Néanmoins, les études ne montrent pas d'effet délétère quand ces systèmes sont utilisés en prenant soin de ne pas retarder l'intubation, en réanimation, dans des centres experts. En effet, dans aucune des études randomisées, il existe une surmortalité des patients intubés après échec de la stratégie testée (VNI ou OHDH) par rapport à l'intubation première.

Il faut cependant noter que les patients étaient admis au sein de réanimations expertes dans le domaine de l'immunodépression. De plus, les délais d'intubation étaient très courts (en médiane 1 jour) au sein des études randomisées comme dans les études rétrospectives. Ce délai très court, montre que les médecins utilisant ces systèmes d'oxygénation n'autorisent pas une utilisation excessive de la technique qui pourrait entraîner un retard d'intubation. Dans les études IVNICTUS (79) et HIGH (80), des propositions d'intubation étaient définies avant que la technique soit utilisée à son maximum. Ces critères permettaient de proposer une intubation assez précoce. Ce délai court est à mettre en relation avec l'absence de différence de mortalité après intubation dans les 2 groupes. Ce point est important car il montre qu'une utilisation raisonnée d'un système d'oxygénation n'est pas associé à une diminution significative du risque d'intubation mais n'est pas non plus associé à une surmortalité. Une des limites des études randomisées réalisées dans le cadre de cette évaluation est le choix d'études de supériorité et non d'équivalence. Pour l'étude IVNICTUS, en 2013 il semblait difficile de faire une étude d'équivalence, puisque la VNI était une recommandation de haut grade chez les patients ID en IRA. Même si l'équipose clinique entre les 2 techniques existait dans les études rétrospectives, une étude d'équivalence n'était pas envisageable pour certaines équipes. Par ailleurs, un schéma d'équivalence aurait nécessité beaucoup plus de patients. Pour l'étude HIGH, le système

était déjà largement diffusé dans les réanimations, après l'étude FLORALI montrant une supériorité de l'OHDH (26). Il semblait donc difficile de proposer une étude de non infériorité aux cliniciens.

En second lieu, ces études confirment la diminution importante de la mortalité des patients ID admis en réanimation pour IRA. Concernant les études prospectives, il existe, certes, un biais possible lié à l'inclusion dans une étude. Néanmoins, ces données ont été confirmées dans une étude internationale de cohorte observationnelle en 2017, EFRAIM, réalisée par le groupe de recherche Nine-i. Dans cette étude regroupant 1611 patients immunodéprimés, admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë, la mortalité hospitalière globale était de 44%. (22). Les taux d'intubation (38,6%) et de mortalité hospitalière (58,2%), après échec d'une première stratégie d'oxygénation étaient comparables à ceux des études présentées.

Un des facteurs influant la mortalité des patients immunodéprimés en IRA est la réalisation du diagnostic. Plusieurs études ont évalué les différentes techniques diagnostiques invasives ou non (15,83). Avec les progrès des tests diagnostiques, les examens invasifs sont devenus beaucoup moins utiles. En 2010, le GRRR-OH a publié une étude randomisée sur 219 patients (19) visant à évaluer 2 stratégies diagnostiques (invasive avec un LBA ou non invasive). Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différence en termes de mortalité ni de risque d'intubation. Le nombre de diagnostic réalisé dans les 2 groupes étaient les mêmes. Cependant pour certaines étiologies comme la pneumocystose ou la pathologie médicamenteuse, le LBA semblait apporter des renseignements supplémentaires. Récemment l'intérêt du LBA a été ré-évalué dans une cohorte prospective (EFRAIM). Après analyse d'une partie de la cohorte appariée par un score de propension, le LBA restait associé à une surmortalité (20). Le LBA n'est plus la pierre angulaire du diagnostic comme il a pu l'être dans les années précédentes, ce qui limite probablement les intubations.

Néanmoins, le diagnostic étiologique de l'IRA est indispensable à la prise en charge optimale. Plusieurs études ancillaires des bases de données du GRRR-OH confirment que l'absence de diagnostic est associée à une surmortalité (19,21). L'amélioration des performances des tests diagnostiques devrait

pouvoir diminuer le nombre de patients sans diagnostic (84,85). Là encore, l'admission précoce pourrait permettre la réalisation d'exams chez des patients peu défaillants. Plusieurs pistes d'amélioration sont en cours : les tests bactériologiques ou virologiques plus performants (86,87) mais aussi le recours à un conseil d'experts. En effet, si l'effet centre améliore la survie des patients il est probable que la rentabilité diagnostique soit améliorée par l'expérience. Actuellement une étude prospective du GRRR-OH est en cours de conception pour évaluer l'impact de la télémédecine et du conseil d'experts sur la mortalité des patients admis pour IRA dans les centres de plus faibles volumes (PHRC en cours).

A la lecture de ces résultats, il reste encore plusieurs questions

1/ Comment éviter l'intubation qui permettrait de limiter la mortalité ?

Plusieurs pistes ont été explorées. Tout d'abord le délai d'admission des patients a été évalué par des études cas-témoin, au cours de certaines pathologies spécifiques, telle la leucémie aiguë ou la neutropénie post chimiothérapie (54,88,89). Le critère de jugement de ces études concerne la mortalité et non l'intubation. Ces études rétrospectives, sont certes d'un moins bon niveau de preuve qu'une étude randomisée. Mais une randomisation dans ce domaine paraît difficilement réalisable sur le plan éthique. Cependant ces études semblent montrer un bénéfice d'une admission avant l'apparition de défaillances d'organes établies. Par ailleurs, si l'évaluation de la cohorte TRIALOH comparant des patients admis dès les urgences ou après une hospitalisation, confirmait ce bénéfice sur la population totale, une analyse de 402 patients avec un score de propension ne permettait pas de démontrer le bénéfice de l'admission précoce (OR = 0,92 (0,84-1,01) en terme de mortalité (90). Néanmoins, les critères d'admission en réanimation sont ici un peu différents des études précédentes puisque qu'ils reposent sur la présence de signes de sévérité même discrets aux urgences. Enfin, encore dans la cohorte TRIALOH (16), on peut noter que 56.8 % des patients étaient admis sans nécessité de support d'organe donc précocement et pourtant 20% d'entre eux décédaient avant J28. Il semblerait donc que l'admission de patients sélectionnés précocement pourrait permettre de

diminuer la mortalité. Dans l'ensemble de ces études l'intubation et la ventilation mécanique étaient un facteur de risque indépendant de mortalité. Une des critiques majeures de ces études tient au fait qu'elles aient été réalisées dans des centres experts. Or la littérature a établi dans le domaine du patient d'onco-hématologie comme dans d'autre domaine, l'importance de l'effet volume et de l'expérience. Dans les centres recevant plus de 30 patients d'onco-hématologie par an la mortalité hospitalière est plus basse (45,91). Par ailleurs, il n'est pas encore démontré que l'admission précoce permette de diminuer le taux d'intubation.

Une deuxième façon de limiter le taux d'intubation serait la réalisation de diagnostic au moyen de tests non invasifs (19,20) . Là encore il est possible que l'admission précoce des patients moins défaillants puisse permettre de réaliser des examens non invasifs. La démonstration de ce point reste encore à réaliser.

2/ La réponse aux différentes techniques d'oxygénation est-elle la même chez tous les patients ?

Dans les études présentées, quelle que soit la stratégie d'oxygénation, environ 40% des patients sont intubés au cours du séjour (22,79,80). Or le risque d'intubation n'est probablement pas le même selon l'étiologie et la sévérité de l'IRA. Afin d'évaluer l'impact de la présentation clinique et de l'étiologie, je suis en train de finaliser une analyse de la base de données du GRRR-OH comportant plus de 1000 patients parmi lesquels 649 patients ont été admis en réanimation pour IRA. J'ai évalué par un modèle de régression logistique, l'impact sur le risque d'intubation de la stratégie d'oxygénation initiale, de la sévérité de l'IRA (PAO_2/FiO_2), des défaillances d'organes associées, de l'aspect radiologique initial (alvéolaire bilatéral ou autre) et de l'étiologie suspectée de l'IRA (infectieux, opportuniste, spécifique ou médicamenteux, absence de diagnostic, autre). L'analyse des données montre que l'utilisation de la VNI, la sévérité de l'atteinte respiratoire, l'atteinte d'autres organes, une cause infectieuse ou opportuniste, une atteinte radiologique bilatérale sont des facteurs indépendants de risque d'intubation (submitted). Il existe, certes, de nombreux biais dans cette étude mais ces

caractéristiques pourraient permettre d'éviter le retard d'intubation. Une des limites majeures de ces études est l'absence de prise en compte des traitements dont l'oxygénation entrepris avant l'admission en réanimation. Dans l'étude IVNICTUS, les symptômes respiratoires évoluent depuis 1 [0-2] jours avant la randomisation. Même si les délais de prise en charge sont courts, il n'existe que peu de données sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique en amont de la réanimation. L'analyse de ces données n'a pas encore été intégrée dans les études mais mériterait de l'être dans une prochaine étude.

3/ quels sont les critères objectifs d'intubation ?

En dépit de critères d'intubation décrits dans les études randomisées (26,42,80,92), les délais peuvent varier de quelques jours. Actuellement, il n'existe pas de critère très objectif et très robuste d'intubation. Des études ont décrit des critères d'échec de VNI ou OHDH à H1 du début du traitement mais ces critères n'ont pas de caractère évolutif. Il décrivent peu l'état clinique du patient au moment de l'intubation qui est décidée par le médecin (40,93-95). Or l'évolution clinique, la tolérance du système et sa capacité à ne pas entraîner de nouvelle lésion pulmonaire sont pris en compte lors de la décision d'intubation. Les critères basés uniquement sur la fréquence respiratoire ou l'oxygénation ne semblent pas suffisants pour détecter les patients les plus à risque. Par ailleurs ces critères sont déterminés sur des études rétrospectives dans lesquelles la décision d'intubation dépend du médecin. L'existence d'un effet centre sur le taux d'intubation n'est donc pas surprenante (96).

Intégrer l'ensemble des paramètres de décisions pour déterminer le bon moment de l'intubation semble encore difficile.

5-Conclusion

L'ensemble des travaux présentés dans ce document permettent d'évaluer la place des différentes stratégies d'oxygénation afin d'éviter l'intubation et de diminuer la mortalité des patients immunodéprimés en réanimation.

L'apport de ces travaux est double. En effet, ils permettent de conclure qu'aucun système ne semble supérieur à l'oxygène standard dans ces études. Néanmoins aucune de ces techniques n'est délétère lorsqu'elle ne retarde pas l'intubation. Le diagnostic étiologique semble avoir un impact sur le devenir de ces stratégies d'oxygénation mais reste à évaluer plus précisément.

D'autre part, ces études confirment la diminution de la mortalité globale des patients immunodéprimés en réanimation et y compris lorsque l'intubation est requise après échec d'une stratégie d'oxygénation.

Ces résultats ouvrent d'autres pistes d'amélioration de la prise en charge des patients immunodéprimés en réanimation tels que la définition de critères d'intubation plus formels et l'amélioration de la réalisation du diagnostic étiologique.

6-Références

1. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A, Lemiale V. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. *Lancet Respir Med.* févr 2019;7(2):173-86.
2. Moreau A-S, Peyrony O, Lemiale V, Zafrani L, Azoulay E. Acute Respiratory Failure in Patients with Hematologic Malignancies. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):355-62.
3. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia.* avr 2004;18(4):670-5.
4. Cupp J, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Analysis of Factors Associated With In-hospital Mortality in Lung Cancer Chemotherapy Patients With Neutropenia. *Clin Lung Cancer.* 1 mars 2018;19(2):e163-9.
5. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest.* oct 2004;126(4):1299-306.
6. Merz TM, Schär P, Bühlmann M, Takala J, Rothen HU. Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2008;12(3):R75.
7. Peigne V, Rusinová K, Karlin L, Darmon M, Femand J-P, Schlemmer B, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med.* mars 2009;35(3):512-8.
8. Toffart A-C, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, et al. Use of Intensive Care in Patients With Nonresectable Lung Cancer. *Chest.* janv 2011;139(1):101-8.
9. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth.* mars 2012;108(3):452-9.
10. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. :80.
11. Groeger JS, White P, Nierman DM, Glassman J, Shi W, Horak D, et al. Outcome for Cancer Patients Requiring Mechanical Ventilation. *J Clin Oncol.* mars 1999;17(3):991-991.
12. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest.* août 2014;146(2):257-66.

13. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens Y-E, Marqué S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* mars 2008;36(3):690-6.
14. Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* mars 2010;25(1):30-6.
15. Azoulay É, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* juin 2006;32(6):808-22.
16. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2013;31(22):2810-8.
17. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med.* janv 2008;36(1):100-7.
18. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* août 2014;40(8):1106-14.
19. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2010;182(8):1038-46.
20. Bauer PR, Chevret S, Yadav H, Mehta S, Pickkers P, Bukan RB, et al. Diagnosis and Outcome of Acute Respiratory Failure in Immunocompromised after Bronchoscopy. *Eur Respir J.* 20 mai 2019;
21. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):102.
22. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med.* déc 2017;43(12):1808-19.
23. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382-400.
24. Bazuaye EA, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. *Thorax.* août 1992;47(8):609-11.

25. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
26. Frat J-P, Ragot S, Thille AW. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1374-5.
27. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat J-P, Guitton C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. sept 2016;42(9):1336-49.
28. Cuquemelle E, Pham T, Papon J-F, Louis B, Danin P-E, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care*. oct 2012;57(10):1571-7.
29. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med*. janv 2016;42(1):82-92.
30. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 28 sept 1995;333(13):817-22.
31. Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(2):R49.
32. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1999;160(5 Pt 1):1585-91.
33. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med*. janv 2001;27(1):166-78.
34. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest*. mai 2007;131(5):1541-9.
35. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA*. 10 déc 2003;290(22):2985-91.
36. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. nov 2001;27(11):1718-28.

37. Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, Vignaux L, Jolliet P, Thille AW, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest*. août 2012;142(2):367-76.
38. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med*. mai 2009;35(5):840-6.
39. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med*. févr 2016;44(2):282-90.
40. Demoule A, Girou E, Richard J-C, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. nov 2006;32(11):1756-65.
41. 2006_10_12_conference_de_consensus_commune_ventilation_non_invasive_resume.pdf.
42. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 15 févr 2001;344(7):481-7.
43. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 12 janv 2000;283(2):235-41.
44. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. mars 2001;29(3):519-25.
45. Lecuyer L, Chevret S, Guidet B, Aegerter P, Martel P, Schlemmer B, et al. Case volume and mortality in haematological patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 1 sept 2008;32(3):748-54.
46. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial: A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation*: *Crit Care Med*. mars 2007;35(3):808-14.
47. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. oct 2008;36(10):2766-72.
48. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med*. oct 2010;36(10):1666-74.
49. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic

- malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med.* oct 2011;39(10):2232-9.
50. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica.* févr 2011;96(2):231-7.
 51. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, Lemiale V, Pène F, Mayaux J, et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* févr 2015;41(2):296-303.
 52. Wermke M, Schiemanck S, Höffken G, Ehninger G, Bornhäuser M, Illmer T. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT—a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant.* avr 2012;47(4):574-80.
 53. Namendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol.* mai 2013;92(5):699-705.
 54. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma.* juill 2012;53(7):1352-9.
 55. Schnell D, Timsit J-F, Darmon M, Vesin A, Goldgran-Toledano D, Dumenil A-S, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med.* avr 2014;40(4):582-91.
 56. Principi T, Catani F, Gabbanelli V, Pelaia P, Leoni P, Pantanetti S, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1 janv 2004;30(1):147-50.
 57. Rabitsch W, Staudinger T, Locker GJ, Köstler WJ, Laczika K, Frass M, et al. Respiratory failure after stem cell transplantation: improved outcome with non-invasive ventilation. *Leuk Lymphoma.* août 2005;46(8):1151-7.
 58. Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng A-E, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care.* 2011;15(2):R91.
 59. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care Lond Engl.* 24 juill 2012;16(4):R133.
 60. Türkoğlu M, Erdem GU, Suyanı E, Sancar ME, Yalçın MM, Aygencel G, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. *Hematol Amst Neth.* mai 2013;18(3):123-30.

61. Lemiale V, Lambert J, Canet E, Mokart D, Pène F, Rabbat A, et al. Identifying cancer subjects with acute respiratory failure at high risk for intubation and mechanical ventilation. *Respir Care*. oct 2014;59(10):1517-23.
62. Sedgwick P. Logistic regression. *BMJ*. 12 juill 2013;347(jul12 2):f4488-f4488.
63. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. déc 2015;5(1):28.
64. Lonjon G, Porcher R, Ergina P, Fouet M, Boutron I. Potential Pitfalls of Reporting and Bias in Observational Studies With Propensity Score Analysis Assessing a Surgical Procedure: A Methodological Systematic Review. *Ann Surg*. mai 2017;265(5):901-9.
65. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. *J Crit Care*. 2017;38:295-9.
66. Azoulay É, de Castro N, Barbier F. Critically Ill Patients With HIV. *Chest*. févr 2020;157(2):293-309.
67. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anesthesiol*. déc 2013;79(12):1344-55.
68. Möller W, Feng S, Domanski U, Franke K-J, Celik G, Bartenstein P, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 01 2017;122(1):191-7.
69. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. avr 2010;55(4):408-13.
70. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care Lond Engl*. 28 avr 2016;20(1):109.
71. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Subjects With ARDS: A 1-Year Observational Study. *Respir Care*. févr 2015;60(2):162-9.
72. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. avr 2015;41(4):623-32.
73. Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS, Voigt LP, Portlock CS. Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Palliat Med*. juill 2011;14(7):835-9.

74. Lee HY, Rhee CK, Lee JW. Feasibility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A retrospective single-center study. *J Crit Care*. août 2015;30(4):773-7.
75. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L, Brun J-P, Faucher M, Blache J-L, et al. High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. nov 2015;41(11):2008-10.
76. Hui D, Morgado M, Chisholm G, Withers L, Nguyen Q, Finch C, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. oct 2013;46(4):463-73.
77. Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, Lambert J, Rabbat A, Demoule A, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Crit Care Lond Engl*. 2 nov 2015;19:380.
78. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Argaud L, Mayaux J, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):e274-80.
79. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 oct 2015;314(16):1711-9.
80. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 2018;320(20):2099-107.
81. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F, Noto A, Di Falco D, Grasselli G, et al. High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. avr 2019;50:250-6.
82. Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2 mai 2019;885066619844713.
83. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, Roche N, Legrand O, Lorut C, et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia*. juill 2008;22(7):1361-7.
84. Legoff J, Zucman N, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lambert J, et al. Clinical Significance of Upper Airway Virus Detection in Critically Ill Hematology Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2019;199(4):518-28.

85. Schnell D, Legoff J, Mariotte E, Seguin A, Canet E, Lemiale V, et al. Molecular detection of respiratory viruses in immunocompromised ICU patients: incidence and meaning. *Respir Med.* août 2012;106(8):1184-91.
86. The Clinical Significance of FilmArray Respiratory Panel in Diagnosing Community-Acquired Pneumonia. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/29018819>
87. Schmitz JE, Tang Y-W. The GenMark ePlex®: another weapon in the syndromic arsenal for infection diagnosis. *Future Microbiol.* 2018;13:1697-708.
88. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma.* août 2013;54(8):1724-9.
89. Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juill 2005;23(19):4406-13.
90. Peyrony O, Chevret S, Meert A-P, Perez P, Kouatchet A, Pène F, et al. Direct admission to the intensive care unit from the emergency department and mortality in critically ill hematology patients. *Ann Intensive Care.* déc 2019;9(1):110.
91. Zuber B, Tran T-C, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med.* janv 2012;40(1):55-62.
92. Lemiale V, Mokart D, Azoulay E, Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire Onco-Hématologique (GRRR-OH). Noninvasive Ventilation and Outcomes Among Immunocompromised Patients--Reply. *JAMA.* 3 mai 2016;315(17):1902-3.
93. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, Constantin J-M, Girault C, Prat G, et al. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy*: *Crit Care Med.* févr 2018;46(2):208-15.
94. Harada K, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Ikegawa S, et al. Clinical utility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematological disease. *SpringerPlus.* déc 2016;5(1):512.
95. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* févr 2017;43(2):192-9.
96. Dumas G, Demoule A, Mokart D, Lemiale V, Nseir S, Argaud L, et al. Center effect in intubation risk in critically ill immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care.* déc 2019;23(1):306.