

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Centre d'investigation clinique - CIC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences Biologiques et Santé (Limoges)
Secteur de recherche : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Présentée par :
Jean-Pierre Frat

Impact clinique des techniques non-invasives d'oxygénation au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë

Directeur(s) de Thèse :
Arnaud Thille

Soutenue le 09 décembre 2019 devant le jury

Jury :

Président	Pierre-François Dequin	Professeur et praticien hospitalier, Université de Tours
Rapporteur	Frédéric Vargas	Professeur et praticien hospitalier, Université de Bordeaux
Rapporteur	Jean-Marc Tadie	Professeur et praticien hospitalier, Université de Rennes
Membre	Arnaud Thille	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Membre	Guillaume Carteaux	Professeur et praticien hospitalier, UPEC, Créteil

Pour citer cette thèse :

Jean-Pierre Frat. *Impact clinique des techniques non-invasives d'oxygénation au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë* [En ligne]. Thèse Recherche clinique, innovation technologique, santé publique. Poitiers : Université de Poitiers, 2019. Disponible sur Internet <<http://theses.univ-poitiers.fr>>

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

(Faculté de Médecine et Pharmacie)
(Diplôme National – Arrêté du 25 mai 2016)

École Doctorale « Sciences Biologiques et Santé »

Secteur de Recherche :

RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNO, SANTÉ PUBLIQUE

Présentée par :

Jean-Pierre FRAT

Impact clinique des techniques non-invasives d'oxygénation au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë

Directeur de Thèse :
Pr Arnaud W. THILLE

Soutenue le 9 décembre 2019 devant la Commission d'Examen

JURY

Pr Arnaud W. THILLE	Université de Poitiers	Directeur
Pr Frédéric VARGAS	Université de Bordeaux	Rapporteur
Pr Jean-Marc TADIE	Université Rennes 1	Rapporteur
Pr Pierre-François DEQUIN	Université de Tours	Examineur
Dr Guillaume CARTEAUX	Université de Paris Est Créteil	Examineur

REMERCIEMENTS

Je remercie René Robert pour m'avoir laissé évoluer et continuer sur la voie de la recherche clinique avec aide et bienveillance paternelles.

Arnaud « W. » Thille un ami présent par son enthousiasme et son intensité aussi bien professionnelle qu'affective. Nos échanges et discussions nous ont permis d'aller toujours plus loin dans le questionnement et la réalisation de projets, alors continuons « évidemment » .

Merci à mes collègues de toujours Anne Veinstein et Delphine Chatellier et plus récemment Florence Boissier et Rémi Coudroy qui m'ont aidé dans ce travail et m'ont laissé avancer en me soutenant de manière inconditionnelle. Et bien sûr Céline Deletage, sans qui cette recherche menée depuis 2010 n'aurait pas d'âme, et dont la convivialité est un moteur puissant et dont la fiabilité est essentielle pour réaliser des projets sereinement.

Je tiens à remercier également Christophe Girault pour son aide au commencement et aussi Alain Mercat, Laurent Brochard pour leur aide scientifique et leur vision qui ont permis l'essor du projet FLORALI à travers le réseau REVA et bien au-delà. J'ai reçu leur confiance, un cadeau lourd de responsabilités qui m'a poussé au-delà de ce que je pensais pouvoir réaliser.

Je pense également à tous mes proches, Christiane et Jean-Claude toujours respectueux de l'investissement professionnel, à mes enfants Mathilde, Maxime, à ma mère Luz-Nelia et à mon père qui comprenait la rationalité scientifique. Enfin un grand merci à Cendrine pour m'avoir accompagné, soutenu et encouragé au quotidien. Ton investissement et ta persévérance professionnels, ta pugnacité sont des exemples pour mon travail. Comment ne pas continuer, devant tant de passion, pour être toujours en harmonie.

RÉSUMÉ

L'oxygénothérapie conventionnelle, l'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD, et la ventilation non-invasive (VNI), sont les trois techniques d'oxygénation disponibles en réanimation dans la prise en charge des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Cependant, l'efficacité de chacune n'est pas clairement déterminée pour éviter l'intubation, la morbidité et mortalité associées à la ventilation invasive, ou encore en cas d'échec pour sécuriser la procédure d'intubation.

Objectifs : Conduire des études cliniques chez des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique pour : 1) déterminer la stratégie d'oxygénation non-invasive la plus efficace pour diminuer le recours à l'intubation et la mortalité ; 2) déterminer les facteurs associés à l'échec de chacune des techniques d'oxygénation ; 3) déterminer la technique de pré-oxygénation la plus efficace pour diminuer le risque d'hypoxémie sévère lors de la procédure d'intubation trachéale en cas de recours à la ventilation invasive.

Méthodes : 1) Une première étude pilote a évalué la faisabilité de l'utilisation de l'OHD entre les séances de VNI, chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ; 2) Un grand essai clinique randomisé a comparé les trois stratégies d'oxygénation sur le pronostic dans la même population de patients; 3) Une analyse post-hoc a déterminé les facteurs associés à l'intubation et à la mortalité avec chacune des trois stratégies d'oxygénation ; 4) Un nouvel essai clinique randomisé a comparé l'efficacité de la pré-oxygénation par VNI et OHD chez des patients nécessitant une intubation lors de la prise en charge d'une insuffisance respiratoire hypoxémique.

Résultats : Chez les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique : 1) l'OHD permettait de réduire la fréquence respiratoire et d'améliorer l'oxygénation comparé à l'oxygène standard, tandis que la VNI était la technique la plus efficace sur l'oxygénation 2) l'OHD permettait de réduire la mortalité comparativement à toutes les autres techniques, et le recours à l'intubation chez les patients les plus sévères; 3) des volumes courants élevés 1 heure après la mise en route de la VNI étaient associés à une augmentation du risque d'intubation et de mortalité, ce qui pourrait expliquer des effets délétères potentiels de la VNI; 4) La pré-oxygénation avant intubation par VNI diminuait le risque de survenue d'hypoxémie sévère comparativement à une pré-oxygénation par OHD.

Conclusions : Les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique semblent avoir un meilleur pronostic après un traitement de première ligne par OHD en termes de mortalité et d'intubation, comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle et à la VNI. Cependant, la VNI est la technique la plus efficace sur l'oxygénation et permet de sécuriser la procédure d'intubation en diminuant le risque d'épisodes d'hypoxémie sévère.

Mots clés : insuffisance respiratoire aiguë, oxygénothérapie, oxygénothérapie à haut débit nasal, Ventilation Noninvasive

ABSTRACT

Standard oxygen, high-flow nasal oxygen therapy (HFNO) and non-invasive ventilation (NIV), and are three strategies of oxygenation usually applied in the ICU for patients with acute hypoxemic respiratory failure. However, the most efficient technique to avoid intubation and thus the related morbidity and mortality is not well established, and also which one could best secure intubation procedure in case of failure.

Objectives: To conduct clinical studies in patients with acute hypoxemic respiratory failure: 1) To compare oxygen strategies including standard oxygen, HFNO, or NIV (associated with HFNO) in terms of intubation and mortality rates; 2) To determine factors associated with oxygen strategies failure, *i.e.* intubation and mortality; 3) To compare oxygenation strategies to decreases the risk of severe hypoxemia during intubation procedure before invasive ventilation.

Methods: 1) Feasibility and efficiency of the association of NIV/HFNO (HFNO interspaced between NIV sessions) were validated in a first clinical study conducted in patients with acute hypoxemic respiratory failure; 2) Impact on prognosis of standard oxygen, HFNO, association of NIV/HFNO were compared in multicenter randomized clinical trial in the same population; 3) Factors associated with intubation and mortality were determined in a post-hoc analysis; 4) Efficiency of NIV and HFNO during pre-oxygenation were compared in a multicenter randomized clinical trial in hypoxemic patients requiring intubation.

Results: In patients treated for acute hypoxemic respiratory failure, HFNO has shown 1) Beneficial respiratory effects, with an increase in PaO₂, a decreased respiratory rate, as compared to standard oxygen; 2) A better prognosis in terms of mortality and intubation as compared to standard oxygen and NIV; 3) Factors associated with intubation and mortality after NIV treatment included high tidal volume generated by patients within the first hours after NIV initiation; 4) Pre-oxygenation by NIV before intubation of patients with acute hypoxemic respiratory failure decreased the risk of severe hypoxemia during the intubation procedure as compared pre-oxygenation with HFNO.

Conclusions: Patients with acute hypoxemic respiratory failure seem to benefit of a first line treatment with HFNO in terms of mortality and intubation as compared to standard oxygen and NIV. However, NIV has a place in these patients during pre-oxygenation before intubation to secure intubation procedure by decreasing the risk of severe hypoxemia.

Key words:

acute respiratory failure, standard oxygen, high-flow nasal oxygen, NIV

Laboratoire dans lequel la thèse a été réalisée : INSERM CIC 1402, ALIVE Research group, Poitiers, France.

ABBREVIATIONS :

AI : aide inspiratoire

BiPAP : bilevel positive airway pressure

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CPAP : continuous positive airway pressure

EAdi : activité électrique du diaphragme

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

OHD : oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit

PAO₂ : pression partielle alvéolaire en oxygène

PEP : pression expiratoire positive

PTPes : produit temps pression eosophagien

PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène

PaCO₂ : pression partielle artérielle en gaz carbonique

Pcw : pression de rétraction élastique de la paroi thoracique

Pes : pression œsophagienne

P_{0.1} : pression œsophagienne 100 msec après le début de l'inspiration

SpO₂ : saturation pulsée en oxygène

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

VNI : ventilation non-invasive

WOB : work of breathing

SOMMAIRE

I. ETAT DES CONNAISSANCES.....	8
1. CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË HYPOXEMIQUE	10
2. TECHNIQUES D'OXYGÉNATION.....	11
<i>L'oxygénothérapie conventionnelle.....</i>	<i>12</i>
<i>La ventilation non-invasive à pression positive.....</i>	<i>16</i>
<i>L'oxygénothérapie nasale à haut débit.....</i>	<i>20</i>
3. IMPACT CLINIQUE DES TECHNIQUES D'OXYGENATION	24
<i>La ventilation non-invasive.....</i>	<i>24</i>
<i>L'oxygénothérapie nasale à haut débit.....</i>	<i>26</i>
4. PLACE DES STRATEGIES D'OXYGENATION AU COURS DE LA PRE-OXYGENATION AVANT INTUBATION TRACHEALE :	26
<i>Le risque de la procédure d'intubation en réanimation : l'hypoxémie sévère</i>	<i>27</i>
<i>Procédure d'intubation : de la pré-oxygénation à l'intubation.....</i>	<i>27</i>
<i>Intérêt potentiel de l'OHD : l'oxygénation apnéique.....</i>	<i>29</i>
<i>Intérêt de la VNI : pré-oxygénation.....</i>	<i>31</i>
II. DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE LA THESE	34
III. METHODE.....	36
1. ARGUMENTATION DE LA DEMARCHE	36
2. POPULATION DES ETUDES.....	37
<i>Critères d'inclusion</i>	<i>37</i>
<i>Critères d'exclusion.....</i>	<i>38</i>

3.	CHOIX DE L'OBJECTIF PRINCIPAL ET DES OBJECTIFS SECONDAIRES.....	39
	<i>Études comparant les techniques d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique.</i>	39
	<i>Étude comparant les techniques de pré-oxygénation</i>	39
4.	DETERMINATION DES CRITERES INTUBATION	40
5.	APPLICATION DES TRAITEMENTS	40
	<i>Études comparant les techniques d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique.</i>	40
	<i>Études comparant les techniques de pré-oxygénation.....</i>	41
6.	CONDUITE DES ETUDES	42
	<i>Choix de la typologie et démarches réglementaires.....</i>	42
	<i>Financement des études et matériel.....</i>	43
	<i>Recrutement des centres investigateurs.....</i>	44
	<i>Constitution des différents comités.....</i>	44
IV.	RESULTATS ET DISCUSSION DES ETUDES	45
	ARTICLE 1 : ETUDE OVALI (ANNEXE 1).....	47
	ARTICLE 2 : ETUDE FLORALI (ANNEXE 2).....	49
	ARTICLE 3 : ANALYSE POST-HOC (ANNEXE 3).....	52
	ARTICLE 4 : ETUDE FLORALI-2 (ANNEXE 4)	54
V.	DISCUSSION GENRALE	56
1.	ALTERNATIVE A L'OXYGENOTHERAPIE CONVENTIONNELLE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË HYPOXEMIQUE.....	56
	<i>Bénéfice de l'oxygénothérapie à haut débit nasal</i>	56
	<i>Effet délétère de la VNI.....</i>	59

2. OPTIMISATION DE LA PROCEDURE D'INTUBATION APRES ECHEC DES TECHNIQUES NON- INVASIVES D'OXYGENATION : PRE-OXYGENATION ET OXYGENATION APNEIQUE	62
VI. PERSPECTIVES	65
1. SUPPORT D'OXYGENATION ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUË	65
2. OPTIMISATION DE LA PROCEDURE D'INTUBATION	67
VII. CONCLUSION.....	69
VIII.REFERENCES	70
IX. ANNEXES	79
ANNEXE 1.....	80
Etude OVALI : « Évaluation de faisabilité et impact clinique de l'application d'une stratégie d'oxygénation associant la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »	
ANNEXE 2.....	88
Essai FLORALI : « Comparaison de l'oxygénothérapie conventionnelle, de l'oxygénothérapie à haut débit nasal et de la ventilation non-invasive dans la prise en charge des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »	
ANNEXE 3.....	101
Analyse post-hoc : « Détermination des facteurs de risque associés à l'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par des stratégies d'oxygénation non-invasive. »	
ANNEXE 4.....	109

Essai FLROALI-2 : « Comparaison de la ventilation non-invasive et de l'oxygénothérapie à haut débit nasal avec oxygénation apnéique avant intubation au cours de pré-oxygénation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »

ANNEXE 5..... 121

Lettre d'intention retenue du projet SOHO à l'appel d'offre PHRC national 2019 : « Impact on mortality of an oxygenation strategy including Standard Oxygen versus High flow nasal cannula Oxygen therapy in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a Prospective, Randomized Controlled Trial. »

I. ETAT DES CONNAISSANCES

L'insuffisance respiratoire est une situation où le système respiratoire n'est plus capable d'assurer les échanges gazeux en air ambiant, c'est à dire l'oxygénation correcte du sang artériel et/ou l'élimination du gaz carbonique du sang veineux mêlé. Elle est caractérisée par une altération des échanges gazeux (gaz du sang artériel), définie, tout en tenant compte de l'âge, par une hypoxémie artérielle (pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) < 60 mm Hg et/ou une saturation artérielle en oxygène (SaO_2) < 90 %), associée ou non à une hypercapnie (PaCO_2 > 45 mm Hg), selon le mécanisme physiopathologique de l'insuffisance respiratoire (1, 2).

L'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou insuffisance respiratoire *de novo*, c'est-à-dire qui survient sur un poumon sain, est due à une atteinte aiguë du tissu pulmonaire. Par définition, elle exclut les patients ayant une maladie respiratoire chronique sous-jacente ou un œdème pulmonaire aigu. Elle se caractérise par une hypoxémie de survenue brutale ou rapidement progressive, dont l'absence de correction aboutit à une détresse respiratoire aiguë, voire à la défaillance d'organe par hypoxie tissulaire. L'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique sévère se manifeste cliniquement par une détresse respiratoire aiguë, *i.e.* par une polypnée, un travail intense des muscles inspiratoires avec l'activation des muscles respiratoires accessoires (scalènes, sterno-cléido-mastoïdien et intercostaux) et/ou un balancement thoraco-abdominal. L'étiologie la plus fréquente est la pneumonie, qui peut conduire dans les cas les plus graves au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (3, 4). Cependant, il n'existe pas de définition précise de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique en réanimation. La définition de la sévérité de l'hypoxémie est variable, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ < 300 mm Hg ou < 200 mm Hg, ainsi que celle de la polypnée, fréquence respiratoire supérieure à 25 ou à 30 cycles/min (5-11). L'hypercapnie est peu fréquente au

stade initial et son apparition témoigne d'une fatigue des muscles respiratoires et d'un risque vital imminent (12). Une étude physiologique ancienne avait décrit la séquence des événements aboutissant au développement de la fatigue des muscles respiratoires par l'analyse de l'électromyogramme diaphragmatique et des muscles intercostaux chez 12 patients au cours d'une épreuve de sevrage ventilatoire. Les auteurs avaient montré que cette séquence commençait par une augmentation de la fréquence respiratoire, puis une tachypnée, une respiration abdominale paradoxale, puis des mouvements respiratoires inefficaces aboutissant à une hypercapnie (12).

La première étape du traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, parallèlement au traitement étiologique (antibiothérapie par exemple), repose sur l'apport d'oxygène afin de corriger l'hypoxémie et d'éviter ses complications potentielles. L'objectif des techniques d'oxygénation est également de diminuer l'effort respiratoire, et la fréquence respiratoire. La ventilation invasive est l'alternative ultime aux techniques d'oxygénation non-invasive, mais elle est associée à un risque élevé d'infection et de mortalité (13, 14). En cas d'échec des techniques non-invasives d'oxygénation la procédure d'intubation avant mise sous ventilation invasive est à haut risque de complications, notamment des épisodes d'hypoxémie sévère avec un risque d'arrêt cardiaque, a fortiori en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (15, 16). L'optimisation de la procédure d'intubation (17), en particulier de la pré-oxygénation, permet de sécuriser cette période et d'éviter les risques associés (18, 19). Les techniques d'oxygénation disponibles en réanimation et utilisables dans ces situations comportent historiquement l'oxygénothérapie conventionnelle au masque, la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie nasale à haut débit.

1. Conséquences physiologiques de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hypoxémie comprennent essentiellement les inégalités du rapport ventilation/perfusion, et les troubles de diffusion (20). Les mécanismes les plus communément en cause dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique sont les désordres du rapport ventilation/perfusion rencontrés par exemple dans la pneumonie ou dans le SDRA. L'hypoxémie peut être profonde malgré un apport d'oxygène et nécessiter la ventilation invasive voire une oxygénation extracorporelle (3, 4). Celle-ci est la conséquence de la diminution de la ventilation dans des zones pulmonaires normalement perfusées ou encore à une diminution plus importante de la ventilation par rapport à la perfusion. Le shunt ainsi constitué se caractérise par un court-circuit des zones ventilées par le sang veineux mêlé pauvre en oxygène, qui ne s'enrichit pas en oxygène, aboutissant ainsi à un contenu anormalement bas en oxygène dans la circulation veineuse pulmonaire. La différence entre la pression alvéolaire en oxygène (PAO_2) et la PaO_2 ou $DA-aO_2$ est alors importante dans l'effet shunt, responsable d'une hypoxémie plus profonde que dans les autres causes d'hypoxémie (hypoventilation alvéolaire ou trouble de diffusion) (20). Cet effet shunt est dû à l'atteinte du parenchyme pulmonaire constitué d'un exsudat au niveau des alvéoles, des petites voies aériennes réalisant des atteintes lobulaires, segmentaires ou lobaires (21), voire de dommages alvéolaires diffus comme dans le SDRA (22, 23).

L'hypoxémie notamment lorsqu'elle s'installe rapidement s'accompagne d'une dyspnée (du grec « *dus* », difficulté, et « *pnoia* » respiration) aiguë, qui est la perception anormale et désagréable de la respiration. Elle provoque une élévation de la ventilation minute dont les voies de contrôle sont encore mal connues, mais qui consisteraient en la stimulation des chémorécepteurs périphériques (aortique et carotidiens) et centraux (cortex, « pre-Bötzinger complex », « parafacial respiratory group » au niveau du tronc cérébral et médullaire) qui

activeraient la commande ventilatoire (24). L'intensité de l'activation de ces centres de commande ventilatoire est appréciée de manière indirecte par la mesure de la diminution de la pression œsophagienne 100 msec après le début de l'inspiration ($P_{0.1}$).

Il en résulte une augmentation de l'activité et de la force de contraction des muscles respiratoires dont la conséquence est l'augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant, se traduisant par une hypocapnie (25). Ainsi cette élévation du travail respiratoire se fait principalement aux dépens des muscles inspiratoires, comme en témoigne les débits inspiratoires de pointe élevé générés par les patients en détresse respiratoire pouvant atteindre en moyenne 35 L/min (26). La charge de travail de ces muscles respiratoires peut être évaluée en réanimation par la mesure des différences entre la pression de rétraction élastique de la paroi thoracique (P_{cw}) et la pression œsophagienne (P_{es}) en fonction du temps (produit temps pression œsophagien, PTP_{es}) ou en fonction du volume déplacé au cours de l'inspiration (travail respiratoire ou WOB pour « Work Of Breathing »). Le PTP_{es} a l'avantage sur le WOB de prendre en compte la durée de l'effort respiratoire et plus largement les efforts iso-volumiques voire inefficaces (27). Ainsi, un PTP_{es} compris entre 50 et 150 cm H₂O.s.min⁻¹ peut être considéré comme un effort respiratoire normal et pourrait constituer une cible thérapeutique des différentes stratégies d'oxygénation (28).

2. Techniques d'oxygénation

L'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique est une urgence médicale qui nécessite une prise en charge immédiate consistant en une oxygénothérapie additionnelle, en plus du traitement spécifique causal. Les dispositifs et/ou techniques d'oxygénation non invasifs actuellement disponibles comprennent l'oxygénothérapie conventionnelle, la ventilation non-invasive (VNI) utilisée depuis les années 1990, et plus récemment l'oxygénothérapie nasale

humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD). Ces divers dispositifs ont des caractéristiques physiologiques différentes. Leur finalité est d'éviter l'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique invasive, car elle est associée à une morbidité et mortalité plus élevée (13).

L'oxygénothérapie conventionnelle

Plusieurs techniques sont disponibles, la plus ancienne étant l'oxygénothérapie au masque facial. Le masque à oxygène facial était initialement conçu pour les passagers des vols de la Royal Air Force et pouvait être en caoutchouc, papier ou résine. Le premier masque à oxygène avec réserve « moderne » en polyéthylène à usage médical (**Figure 1**) a été décrit en 1946 (29) et reste l'interface de référence de première intention pour administrer l'oxygène au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Les avantages du masque en polyéthylène rapportés alors par les auteurs résidaient dans sa légèreté, sa transparence et son confort, mais également dans la faible dilution des gaz inhalés au cours de l'inspiration grâce à la poche alimentée en oxygène pur qui réalise ainsi une réserve.

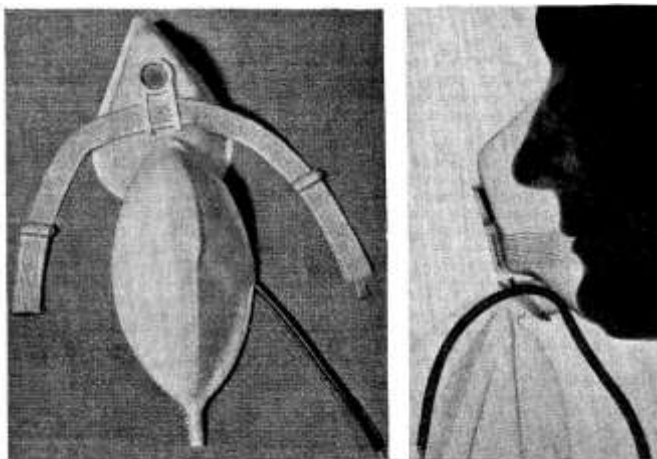


Figure 1. Première description masque à oxygène avec réserve en polyéthylène par B. Kent en 1946 : à gauche le masque nasal en polyéthylène avec la réserve en latex, à droite une radiographie montrant les différents appuis osseux du masque à oxygène (*The Lancet* 1946 ; 2 :380-381).

Les masques à oxygène font partie des dispositifs dits conventionnels d'administration de l'oxygène. Actuellement, il est classique de distinguer les dispositifs permettant de délivrer de faibles débits d'oxygène variant de 0,5 à 6 L/mn, lunettes et sondes nasales, masque simple, et ceux permettant de délivrer de plus hauts débits dépassant 6 L/mn, masques de type Venturi et masque à réservoir dits "à haute concentration". Avec ces derniers, le débit d'oxygène maximal généralement appliqué n'excède pas 15 L/mn. Bien que les interfaces et les dispositifs d'oxygénothérapie aient évolués dans leur design et maîtrise de concentration d'oxygène délivré (**Figure 2**) (30), ils ont certaines limites.

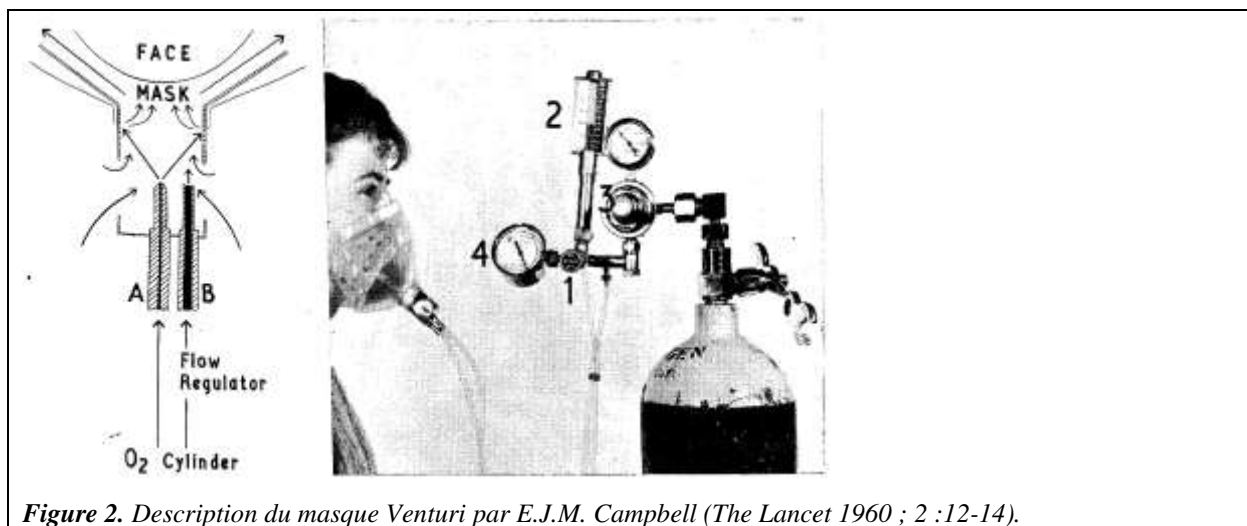
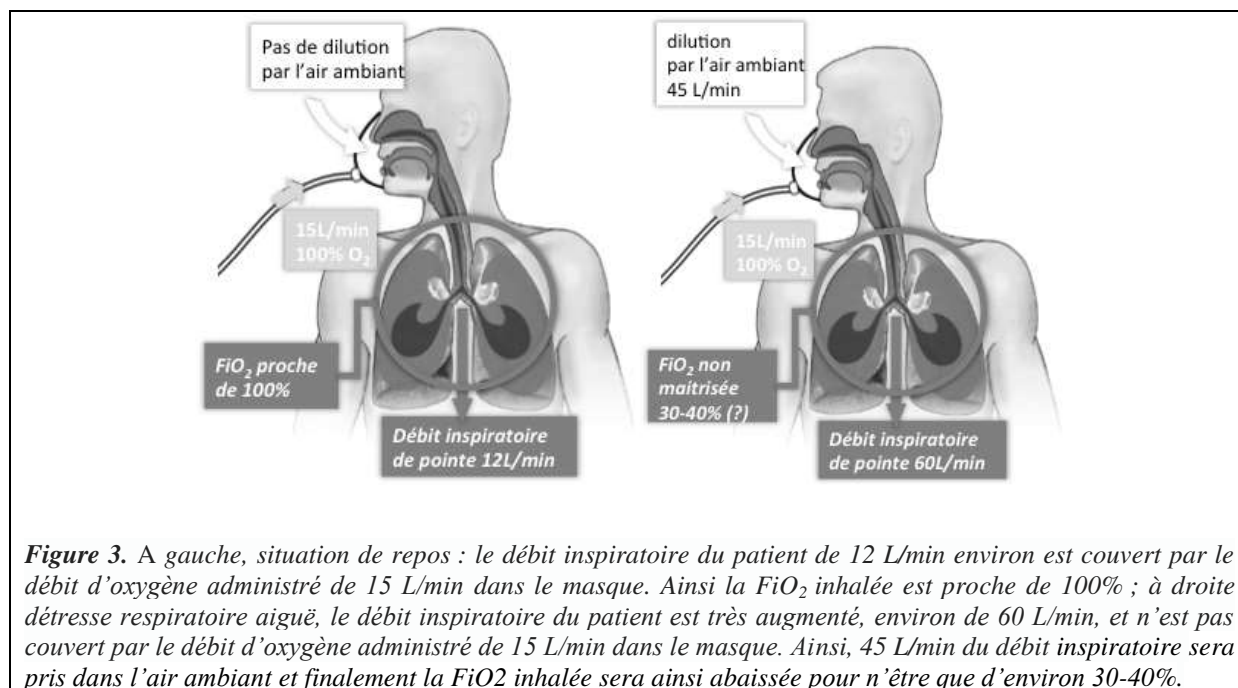


Figure 2. Description du masque Venturi par E.J.M. Campbell (*The Lancet* 1960 ; 2 :12-14).

Selon le débit d'oxygène et le dispositif utilisé, la FiO_2 délivrée peut varier de 24 à un maximum de 70% pour les dispositifs les plus performants (masque à réserve) (31). Cependant, la FiO_2 délivrée peut également varier en fonction des conditions ventilatoire du patient. Ainsi dans une étude physiologique, Sim *et al.* ont montré chez 13 volontaires sains, chez qui une polypnée était obtenue par contention thoracique, que la FiO_2 délivrée par un masque simple à oxygène chutait significativement pour des débits de 4, 12 ou 24 L/mn d'oxygène comparativement aux conditions de repos (31). La FiO_2 chutait d'autant plus que les débits étaient faibles, de 24% à 12% pour des débits d'oxygène de 4 à 24 L/min. Seule la

FiO₂ délivrée avec un masque à réservoir restait stable aux alentours de 70%. Ce travail physiologique montrait clairement qu'au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle, la FiO₂ délivrée n'est pas bien maîtrisée et qu'elle est sous-estimée voire insuffisante par rapport aux besoins physiologiques et réels du patient, non seulement en raison des dispositifs utilisés et du débit d'oxygène appliqué mais aussi en raison du débit inspiratoire instantané de pointe du patient. En effet, au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë sévère, le débit inspiratoire de pointe nécessaire pour compenser l'hypoxémie artérielle et répondre aux contraintes mécaniques thoraco-pulmonaires imposées par la pathologie sous-jacente, peut atteindre 35 à plus de 120 L/min (26). Dans ces conditions au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle, la différence entre le débit d'oxygène maximal utilisable en pratique clinique (15L/mn) et les conditions physiologiques du patient reflété par son débit inspiratoire de pointe, conduit potentiellement à un phénomène de dilution de l'oxygène apporté avec l'air ambiant, aboutissant alors à une baisse de la FiO₂ délivrée et potentiellement à un défaut de l'oxygénation appliquée (30). Si ce phénomène de dilution de la FiO₂ inhalée aura peu d'impact au cours des hypoxémies les plus modérées, il va principalement concerner les hypoxémies sévères où le travail respiratoire est important, avec des débits inspiratoires de pointe et des besoins en oxygène élevés (**Figure 3**).



Une autre limite des dispositifs conventionnels d'oxygénothérapie est le conditionnement du gaz inspiré, c'est-à-dire son réchauffement et son humidification, qui représente une fonction essentielle des voies aériennes, notamment supérieures (32). Bien que l'intérêt, le niveau et le type même d'humidification requis restent mal connus et discutés en oxygénothérapie conventionnelle (33), l'absence d'humidification semble source d'inconfort avec la sensation de sécheresse des muqueuses nasales, mais de façon relativement limitée (34, 35). L'oxygénothérapie conventionnelle utilise classiquement de l'oxygène mural, gaz sec et froid sortant à 15°C après le débitmètre. Elle peut être associée à une technique d'humidification non réchauffée (barboteur) conçu pour enrichir l'oxygène mural en vapeur d'eau par simple barbotage. Cependant, le barboteur n'est non seulement pas réchauffé, mais il est refroidi par le passage de l'O₂ sortant à 15°C, ce qui produit une condensation d'eau visible sur les parois. De plus à 15°C, l'humidification s'avère très insuffisante, puisque l'humidité absolue ainsi délivrée est inférieure à 13 mg/L, correspondant à un taux d'humidité relative de 29%. Ces conditions d'humidification sont très éloignées des conditions physiologiques alvéolaires, où

la température de 37°C permet d'obtenir une humidité absolue de 44 mg/L à un taux d'humidité relative de 100%. Ainsi, l'humidification au cours de l'oxygénothérapie conventionnelle est probablement très insuffisante, a fortiori quand des débits élevés d'oxygène sont utilisés, puisque ne répondant pas aux besoins physiologiques hygrométriques des voies aériennes et des alvéoles.

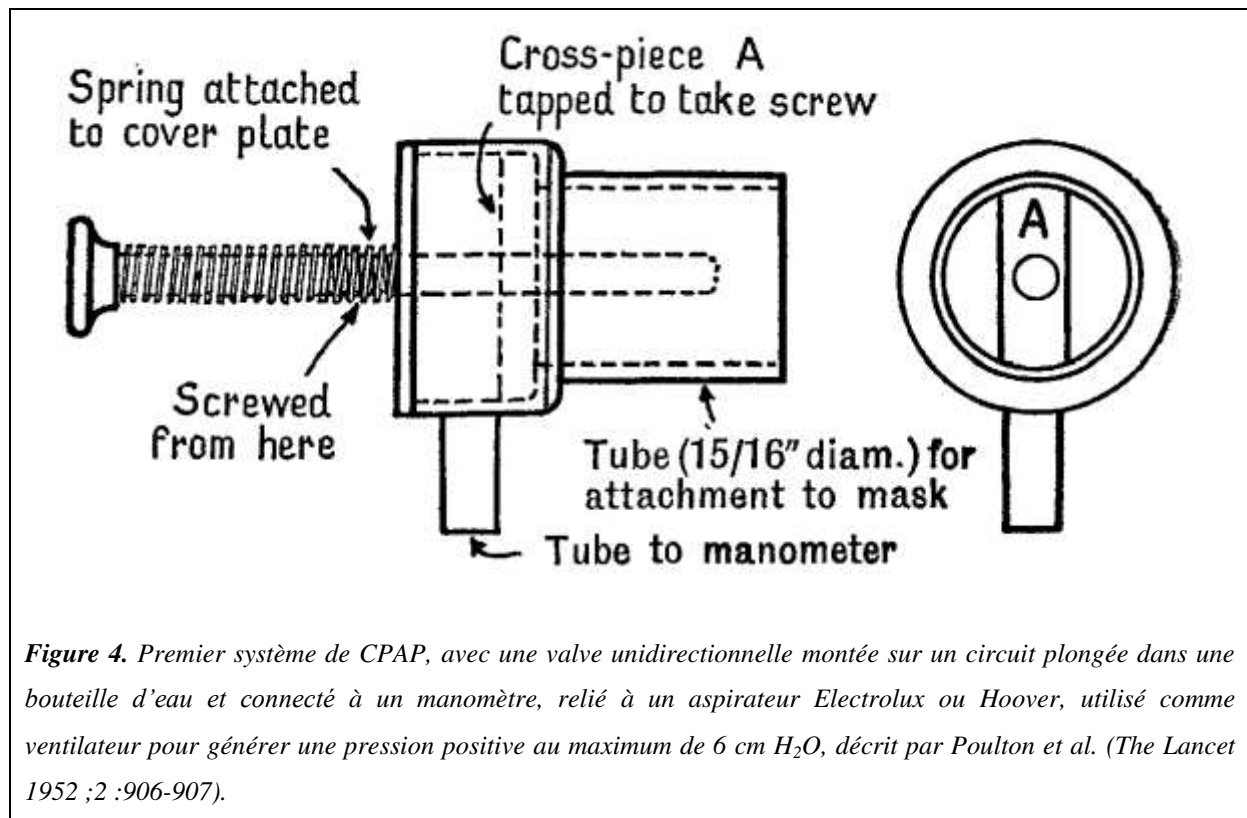
L'étude de Chanques *et al.* (36) a montré qu'une oxygénothérapie avec des débits supérieurs à 5 L/mn avec un système d'humidification et de réchauffement était mieux tolérée par le patient, avec une moindre sensation de sécheresse buccale et pharyngée, et que l'hygrométrie était meilleure comparativement à une humidification par simple barbotage. Outre l'inconfort généré par une humidification insuffisante, l'inhalation d'un gaz sec et froid peut altérer la fonction muco-ciliaire (32, 37) et générer une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures, voire une bronchoconstriction médiée par un réflexe naso-pulmonaire (38).

La ventilation non-invasive à pression positive

La VNI peut être réalisée selon deux techniques et dispositifs différents : la VNI à un seul niveau de pression ou CPAP pour Continuous Positive Airway Pressure, et la VNI à deux niveaux de pression ou BiPAP pour Bi-level Positive Airway Pressure dont le mode le plus souvent utilisé est l'aide inspiratoire (AI), qui correspond à un niveau préréglé de pression générée par le ventilateur et déclenché après un effort inspiratoire du patient (39). Les effets physiologiques de la VNI reposent essentiellement sur la possibilité d'apporter une FiO_2 élevée jusqu'à 100%, de générer une pression positive dans les voies aériennes durant l'expiration et également à l'inspiration pour la VNI avec AI (40, 41). Cependant, les volumes courants générés par le patient ne sont pas maîtrisés et résultent de plusieurs facteurs dont le niveau d'AI réglé et l'intensité de l'effort inspiratoire (42, 43).

Ventilation non-invasive par CPAP

La VNI par CPAP (**figure 4**) génère une pression continue maintenue grâce à l'adaptation du débit de gaz dans le dispositif (41, 44). Cette pression positive est supérieure à la pression atmosphérique et transmise au patient via une interface, le plus souvent un masque facial. Pendant l'inspiration aucune pression supplémentaire n'est générée, le volume courant du patient dépend ainsi uniquement de l'activité des muscles respiratoires et de la compliance thoracique. L'augmentation de la pression intra-thoracique sous CPAP est responsable d'effets physiologiques sur la fonction respiratoire, principalement grâce à l'amélioration de la compliance pulmonaire, et sur la fonction cardiovasculaire grâce à la diminution du retour veineux (41). Ces effets physiologiques expliquent l'indication privilégiée de la VNI par CPAP dans l'œdème pulmonaire cardiogénique (45, 46). En effet, la VNI par CPAP ne semble pas améliorer les conditions de charge des muscles respiratoires au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, malgré l'amélioration de l'oxygénation (42). Le bénéfice clinique de la VNI par CPAP n'a jamais été démontrée dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique en termes de recours à l'intubation et mortalité (9).



Ventilation non-invasive par BiPAP

La VNI avec AI génère en plus d'une pression continue ou pression expiratoire positive (PEP), une pression positive au cours de l'inspiration ou AI supérieure à la PEP. En pratique, la VNI peut être réalisée à l'aide d'un ventilateur dit « lourd de réanimation » ou d'un ventilateur « dédié » fonctionnant avec une turbine et une interface utilisant le plus souvent un masque bucco-nasal (**Figure 5**). Au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, l'AI délivrée par la VNI est un des principaux déterminants du volume courant généré par le patient, qui dépend également de son effort inspiratoire et de sa compliance thoracique (42, 43). Malgré l'effet bénéfique de la PEP sur l'oxygénation, celle-ci ne diminuerait pas la charge de travail des muscles respiratoires. Dans une étude physiologique L'Her *et al.* ont montré que le travail des muscles inspiratoires diminuait significativement quand l'AI était appliquée au-dessus de la PEP comparativement à un mode CPAP ou en condition de ventilation spontanée sans

support ventilatoire (42). De même, la commande ventilatoire était diminuée dans ces mêmes conditions, se traduisant par la diminution de la $P_{0.1}$ (42).



Figure 5. Photographie des premiers masques de VNI utilisés chez les patients BPCO décrit par Brochard et al. L'élément blanc devait être placé dans le masque afin de diminuer l'espace mort (N Engl J Med 1995 ; 333 : 817-22).

Les indications de la VNI avec AI comprennent ainsi l'OAP comme précédemment indiqué et également l'exacerbation de BPCO, où elle permet également de diminuer le recours à la ventilation invasive et la mortalité (47, 48). Dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, c'est à dire en dehors de l'exacerbation de BPCO ou de l'OAP, les bénéfices de la VNI sont controversés. Aucune recommandation « pour » ou « contre » l'utilisation de la VNI n'a pu être établie dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, témoignant du manque d'essais contrôlés randomisés assez larges pour affirmer son bénéfice (47). Cependant, la VNI pourrait être délétère en raison du barotraumatisme (49). La synchronisation de l'effort inspiratoire du patient en insuffisance respiratoire aiguë avec le ventilateur pourraient générer de grands volumes courants et conduire à l'augmentation de la

pression transpulmonaire, potentiellement responsable de VILI pour Ventilator Induced Lung Injury. Cette hypothèse a été confirmée par Carteaux *et al.* dans une étude observationnelle incluant des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par VNI (50). En effet, les auteurs ont montré une association entre des volumes courants expirés élevés et le recours à l'intubation. Lorsque ce volume courant dépassait 9,5 ml/kg de poids prédit le risque d'intubation était significativement plus élevé.

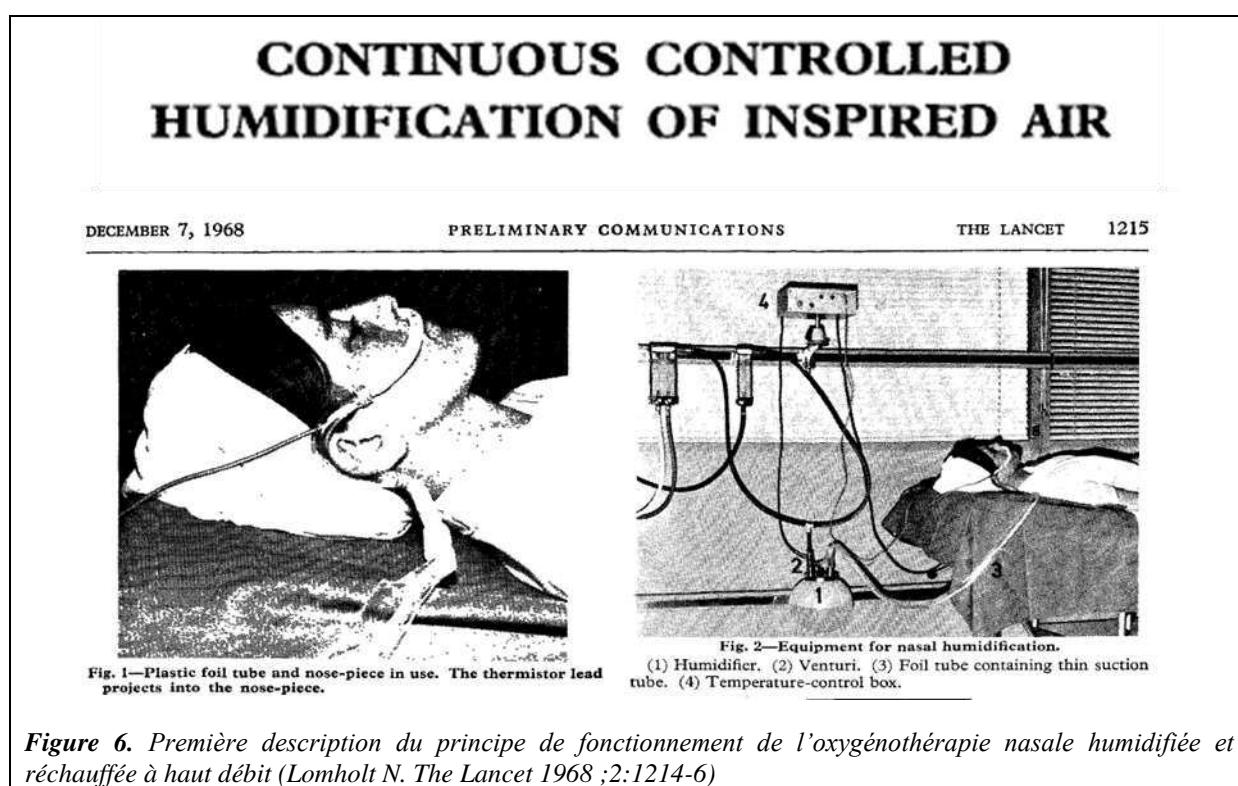
L'oxygénothérapie nasale à haut débit

L'OHD est un dispositif qui a été développé initialement chez l'enfant dans les années 2000 (51), puis plus récemment chez l'adulte (52). Il s'agit d'une technique d'oxygénation capable de délivrer à travers des canules nasales dédiées, un mélange gazeux humidifié avec un débit et une FiO_2 élevés. Les principes de fonctionnement de l'OHD, décrit dès 1968 (**Figure 6 et 7**) (53), reposent sur les trois caractéristiques de fonctionnement suivantes : un générateur de débit air-oxygène (mélangeur) capable de générer un débit réglable de 10 jusqu'à 70 L/mn selon les dispositifs, avec une FiO_2 contrôlée et totalement maîtrisable de 21 jusqu'à 100% ; d'autre part, l'humidification des voies aériennes proche des conditions physiologiques grâce à un humidificateur chauffant installé sur le circuit inspiratoire ; enfin, une interface spécifique constituée de canules nasales, simple et confortable en silicone souple, conçue pour administrer des débits de gaz élevés et éviter la condensation d'eau. Différents dispositifs d'OHD ont ainsi été mis au point selon la capacité du générateur de débit et le type d'humidificateur utilisé. La figure 7 ci-dessous montre l'un de ces dispositifs actuellement commercialisé sous le nom d'Optiflow[®] (Fisher and Paykel Healthcare, New-Zealand).

Paradoxalement, les effets physiologiques du dispositif d'OHD ont pour la plupart été décrits après la mise en évidence de potentiels bénéfices cliniques chez des patients de réanimation. En effet, la première étude observationnelle conduite chez l'adulte a rapporté un meilleur confort des patients sous OHD comparativement sous oxygénothérapie conventionnelle, une

amélioration plus importante de l'oxygénation (52). De plus, la simplicité apparente de mise en route du dispositif, comparativement à la VNI par exemple, explique potentiellement la conduite rapide d'étude clinique évaluant son efficacité.

Les effets physiologiques du dispositif sont essentiellement le résultat du haut débit de gaz administré par voie nasale, qui permet la maîtrise de la FiO_2 délivrée, de générer une pression positive dans les voies aériennes et un lavage de l'espace mort anatomique des voies aériennes supérieures.



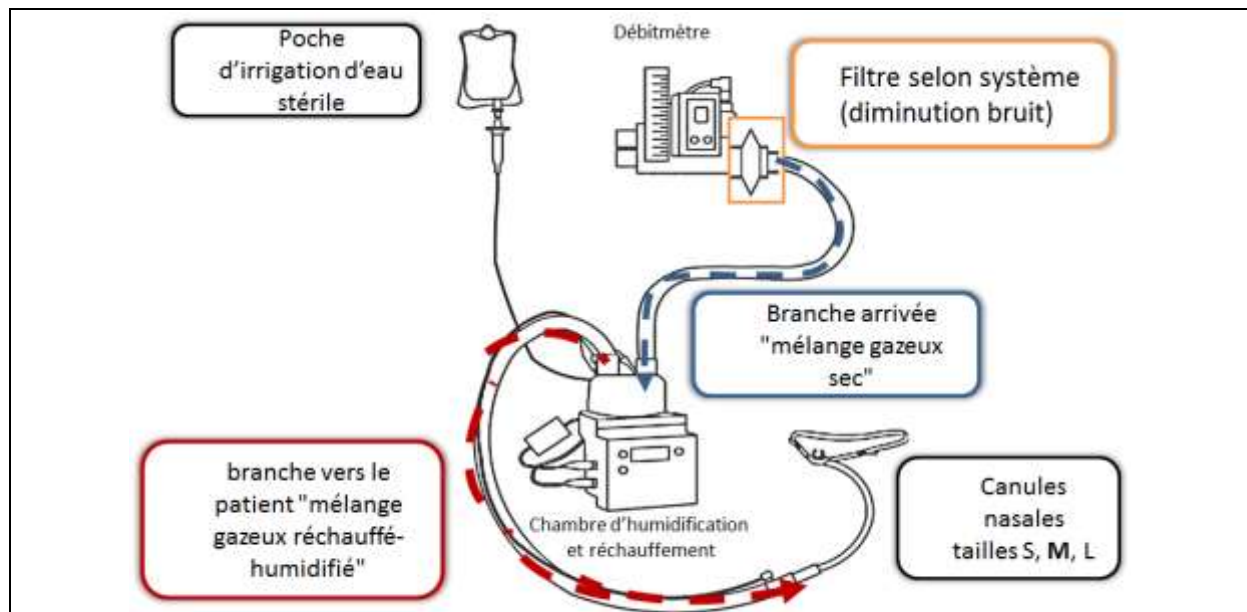


Figure 7. Eléments constitutifs du dispositif d'oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (Masclans et al. *Med Intensiva* 2015;39:505-15).

Maitrise de la FiO₂ délivrée

L'OHD délivre une FiO₂ élevée comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, grâce à la possibilité de générer un débit très important jusqu'à 70 L/min, lequel dépasse dans la majorité des cas le débit inspiratoire de pointe des patients en insuffisance respiratoire aiguë (26). Dans l'étude physiologique de Sim *et al.* présenté ci-dessus, bien que le masque à réserve permettait d'éviter une chute de FiO₂, la FiO₂ maximale obtenue était de 70% avec un débit de 15 L/min, quelles que soient les conditions expérimentales (ventilation spontanée de repos ou polypnée) (31). En comparaison, la FiO₂ était de 85% sous OHD réglé avec un débit de 40 L/min (31). Ainsi, l'OHD semble être plus performante que les dispositifs d'oxygénothérapie conventionnelle en permettant une meilleure maitrise de la FiO₂ délivrée, et ce à un niveau plus élevé.

Effet PEP

De plus, l'OHD permet de générer un faible niveau de pression positive dans les voies aériennes supérieures, de manière proportionnelle au débit de gaz délivré, ce qui contribuerait à améliorer l'oxygénation. La grande taille des canules nasales du système crée une obstruction nasale, tandis que le système délivre en continu un débit élevé de gaz. Ces deux conditions entraînent une résistance à l'expiration et ainsi une pression positive dans les voies aériennes. Cependant, ce niveau de pression est variable en raison des fuites lors de l'utilisation du système et peut chuter de manière significative lorsque le patient respire la bouche ouverte. En effet, Parke *et al.* ont montré que la pression mesurée en ventilation spontanée dans les voies aériennes supérieures était corrélée de manière linéaire avec le débit de gaz délivré et était plus élevée lorsque les patients respiraient bouche fermée : elle dépassait 3 cm H₂O avec un débit de 50 L/min bouche fermée, et tombait au-dessous de 2 cm H₂O bouche ouverte (54). Bien que peu élevée, cette faible pression positive mesurée dans les voies aériennes supérieures, est capable de générer un effet PEP favorisant le recrutement alvéolaire et ainsi l'amélioration de l'hématose. Dans une étude physiologique conduite chez des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, les volumes pulmonaire mesurés par tomographie par impédance électrique étaient augmentés en fin d'expiration avec l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, traduisant un recrutement alvéolaire par effet PEP (55, 56). Par ailleurs, il a été montré chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique que les volumes courants sous OHD et oxygénothérapie conventionnelle étaient inchangés, alors que le volume télé-expiratoire était augmenté sous OHD, suggérant ainsi une répartition plus homogène du volume courant, ou encore une meilleure répartition des densité pulmonaires c'est-à-dire moins d'étirement alvéolaire ou « strain » au niveau des différentes régions pulmonaires (56).

Effort respiratoire

Plusieurs études physiologiques conduites chez des patients adultes en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ont montré une diminution des efforts inspiratoires avec l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle (56, 57). La première de Vargas *et al.* a montré une diminution des efforts inspiratoire avec l'OHD se traduisant par une diminution du PTPes, comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle (57). Il semble que la diminution du travail respiratoire pourrait être due à non seulement la diminution du travail inspiratoire, mais également à l'amélioration de la compliance pulmonaire (56). Mauri *et al.* ont en effet observé une amélioration du débit expiratoire de pointe régional évalué par tomographie par impédance électrique chez les patient en insuffisance respiratoire aiguë, ce qui peut traduire une amélioration de la compliance pulmonaire dynamique favorisée par une meilleure répartition du volume courant avec l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard (56).

Par ailleurs, le haut débit délivré par le système entraine un flux continu de gaz dans les voies aériennes supérieures, ce qui génère un lavage de cet espace mort anatomique et ainsi du gaz carbonique (58, 59). L'effet de lavage de l'espace mort associé à l'amélioration des propriétés mécanique thoracique sous OHD aboutit à la diminution du travail inspiratoire et de la ventilation minute. Ces effets physiologiques de l'OHD sont en cohérence avec l'impact physiologique sur la diminution du travail respiratoire et de la fréquence respiratoire, laquelle est proportionnelle au débit de gaz réglé sur le dispositif (56, 57, 60, 61).

3. Impact Clinique des techniques d'oxygénation

La ventilation non-invasive

L'intérêt des stratégies non-invasives d'oxygénation est d'éviter l'intubation trachéale et l'instauration de la ventilation mécanique invasive en raison des morbidités et du risque de

surmortalité associés (13, 14). La VNI a été proposée comme alternative à l'oxygénothérapie conventionnelle dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique depuis la fin des années 90. En effet, elle permet une amélioration de l'hématose de manière similaire à la ventilation mécanique invasive (62), cependant son bénéfice sur le recours à l'intubation ou la mortalité (5, 7, 8, 63) reste controversé (6, 9, 64). Le taux d'échec après traitement par VNI dans cette indication, aboutissant à la ventilation invasive, est important et varie de 21 à 70% selon les études et les populations étudiées (5-9, 63, 64). Cette grande variation des résultats s'explique par le faible nombre de patients inclus dans les études, l'hétérogénéité des populations, avec notamment l'inclusion de patients présentant une hypercapnie, une détresse respiratoire post-opératoire, un œdème pulmonaire cardiogénique voire une exacerbation de BPCO, or ce sont des situations où la VNI a montré son efficacité comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle. Dans l'étude de Wysocki *et al.*, aucune différence n'était rapportée entre les groupes en termes d'intubation, 62% versus 70%, respectivement dans les groupes VNI et oxygénothérapie conventionnelle, contrairement à l'étude de Ferrer *et al.* (8) où le taux d'échec des patients traités par VNI était plus bas, 25% versus 52%, de même que la mortalité. Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par l'exclusion des patients présentant une hypercapnie dans l'étude de Ferrer *et al.*, alors qu'elle est présente chez 1/3 des patients admis pour pneumopathie dans l'étude de Wysocki *et al.* Ainsi, l'hypercapnie pourrait être la traduction d'un épuisement respiratoire et donc de l'instauration possiblement trop tardive de la VNI pour en garantir le succès. Depuis ces essais randomisés contrôlés, plusieurs enquêtes ont montré que la VNI n'était utilisée que dans 10 à 15% des cas au cours de l'insuffisance respiratoire hypoxémique (39, 65), ce qui reflète un niveau de preuve insuffisant pour étendre son utilisation dans cette indication.

L'oxygénothérapie nasale à haut débit

Au commencement de cette recherche, les caractéristiques physiologiques de l'OHD étaient essentiellement connues en pédiatrie (66). Une première étude physiologique chez des volontaires sains avaient montré que l'OHD permettait d'apporter un mélange gazeux humidifié et réchauffé avec une FiO_2 élevée et de manière mieux contrôlée comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, grâce à un meilleur couplage entre le débit inspiratoire de pointe du sujet et le débit de gaz du système (31). Les résultats des études observationnelles sur une population de patients en insuffisance respiratoire aiguë d'étiologies multiples montraient une bonne tolérance du système (52, 67), avec une amélioration rapide de la fréquence respiratoire. Ces résultats ont permis d'envisager la place potentielle de l'OHD dans la gestion de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

4. Place des stratégies d'oxygénation au cours de la pré-oxygénation avant intubation trachéale :

L'intubation trachéale est un évènement fréquent en réanimation (68), qui peut se compliquer d'hypoxémie sévère dont la complication ultime est l'arrêt cardiaque hypoxique. Ces complications sont d'autant plus importantes que l'intubation est réalisée dans un contexte d'insuffisance respiratoire aiguë (15). La pré-oxygénation permet de diminuer ce risque en maximisant les réserves en oxygène des compartiments pulmonaire (capacité respiratoire fonctionnelle) et sanguin (69). En réanimation, différents dispositifs d'oxygénation sont disponibles, tels que le ballon d'oxygène avec masque facial (à l'origine utilisé au bloc opératoire), l'OHD ou la VNI. L'évaluation et la comparaison de leur efficacité ont été peu explorées.

Le risque de la procédure d'intubation en réanimation : l'hypoxémie sévère

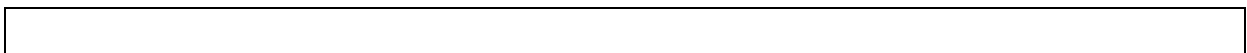
Contrairement au bloc opératoire, la procédure d'intubation en réanimation comporte un risque élevé de complications sévères atteignant 34% des cas (15, 17, 70). La plus fréquente de ces complications est l'hypoxémie sévère, définie par la baisse de la saturation pulsée en oxygène en dessous de 80%, qui peut survenir dans 25% des cas. Les complications cardiovasculaires avec l'hypotension artérielle sévère et les troubles du rythme cardiaque sont les deuxièmes complications en fréquence (15, 17, 70, 71), et pourraient être favorisées par l'hypoxémie (16, 72). Dans le contexte d'urgence, Mort *et al.* ont montré qu'une chute de la saturation pulsée en oxygène (SpO_2) en dessous de 70% était associée à la survenue plus fréquente d'arrêt cardiaque (16, 73). Cet événement ultime est associé à un mauvais pronostic au cours du séjour en réanimation avec un risque de surmortalité (74). Ce risque de survenue d'un arrêt cardio-circulatoire est associé à l'hypoxémie préalable et l'absence de pré-oxygénation avant intubation trachéale (74). Ainsi, une population de patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique présenterait un risque plus élevé d'hypoxémie sévère pendant la procédure d'intubation.

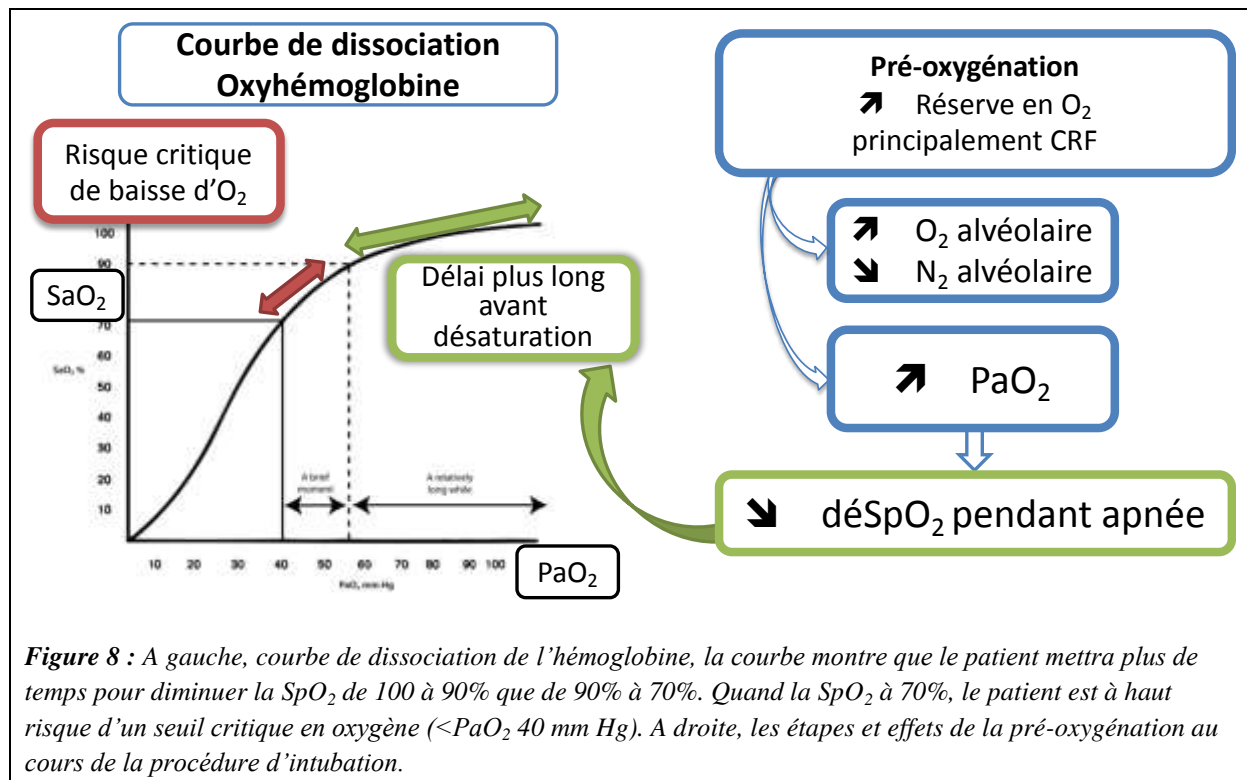
Procédure d'intubation : de la pré-oxygénation à l'intubation

La procédure d'intubation comprend trois phases : la pré-oxygénation dont la finalité est d'allonger le temps avant désaturation artérielle en oxygène, la phase d'hypopnée-apnée succédant à l'induction anesthésique, et enfin l'intubation à proprement dit (75, 76). La pré-oxygénation permet d'augmenter les réserves de l'organisme en oxygène principalement au niveau de la capacité fonctionnelle respiratoire. Ainsi la fraction alvéolaire en oxygène augmente aux dépens de la fraction en azote, ce qui augmente la P_{AO_2} puis la PaO_2 (**figure 8**). L'intubation en contexte d'urgence, s'oppose au contexte du bloc opératoire par deux éléments essentiels : (1) une diminution importante du temps d'apnée avant désaturation en raison de l'insuffisance respiratoire aiguë sous-jacente, marquée par une hypoxémie ou encore

des besoins métaboliques augmentés, avec pour conséquence, (2) un risque d'hypoxémie sévère.

Les recommandations d'expert préconisent une pré-oxygénation de 3 à 5 minutes au ballon à oxygène avec masque facial, en position semi-assise et en évitant les fuites autour du masque, suivie d'une induction anesthésique en séquence rapide avant la réalisation de l'intubation trachéale (76, 77). Cependant chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë, cette technique de pré-oxygénation conventionnelle ne semble pas suffisante, car une augmentation de la PaO₂ de plus de 50 mm Hg est obtenue chez moins de 20% des patients (78). De même l'allongement de la pré-oxygénation de 4 à 8 minutes chez les patients hypoxémiques apporte peu de bénéfices (79). Enfin, des insufflations manuelles répétées pourraient être également une alternative pour optimiser la pré-oxygénation (76, 80). Les autres techniques d'oxygénation telles que la VNI ou l'OHD ont été proposées pendant la pré-oxygénation mais pas avec un grade de recommandation forte (81). Elles pourraient être intéressantes au cours de la pré-oxygénation des patients hypoxémiques, en raison de caractéristiques techniques et physiologiques d'oxygénation potentiellement plus efficaces que celle du ballon d'oxygène avec masque.





Intérêt potentiel de l'OHD : l'oxygénation apnéique

L'OHD est une technique récente, dont les propriétés essentielles sont d'apporter une FiO₂ élevée grâce à un débit d'oxygène élevé, couvrant le débit inspiratoire de pointe et de générer une faible pression positive dans les voies aériennes supérieures (chapitre I.2). Cette technique dont l'utilisation croissante en réanimation (82) pourrait être utilisée au cours de la procédure d'intubation trachéale. Les bénéfices potentiels de l'OHD pendant cette procédure pourraient s'appliquer et être bénéfique à toutes les phases de la procédure d'intubation : (1) pendant la pré-oxygénation, l'apport d'une FiO₂ élevé (54) et d'une faible pression positive expiratoire dans les voies aériennes supérieures (83) permettent ainsi une optimisation de l'oxygénation en favorisant la dénitrégation pulmonaire, sanguine et le recrutement alvéolaire ; (2) pendant la phase d'hypopnée-apnée, le débit continu élevé d'oxygène à travers les canules nasales dans les voies aériennes permet la poursuite des échanges gazeux (75, 84-87) sans gêner l'intubation trachéale pendant la laryngoscopie. La poursuite des échanges

gazeux au cours de la phase d'apnée et d'intubation fait référence au concept physiologique d'oxygénation apnéique.

L'impact clinique de ce concept a été rapporté au cours de la procédure d'intubation au bloc opératoire chez le patient sans comorbidité et le patient obèse (84-86). En effet, l'insufflation nasale d'oxygène même à faible débit à 5 L/min permettait de prolonger le temps d'apnée de manière significative jusqu'à 6 minutes avant la survenue d'une chute de la SpO₂ au-dessous de 95%. Ainsi, L'OHD permettrait également de générer une oxygénation apnéique comme l'oxygénothérapie nasale à faible débit, mais avec une efficacité potentiellement supérieure grâce à un débit d'oxygène bien plus élevé. Cependant, la limite potentielle de l'OHD au cours de la procédure d'intubation est une optimisation de l'oxygénation limitée en raison du faible niveau de pression positive généré par le système au niveau des voies aériennes supérieures (entre 1 et 3 cm d'eau) (54), malgré la possibilité d'apporter une FiO₂ élevée jusqu'à 100%.

L'OHD a été comparée à une pré-oxygénation conventionnelle au ballon d'oxygène. Une première étude prospective de type avant-après, conduite chez 101 patients avec une hypoxémie de légère à modérée, a montré que les épisodes de d'hypoxémie profonde cours de la procédure d'intubation étaient moins fréquents avec l'OHD qu'au cours d'une pré-oxygénation via masque facial à réserve (2 versus 14%, P=0.03). Cependant, ces résultats encourageants n'ont pas été confirmés par trois essais randomisés et contrôlés (19, 88, 89). Bien que les deux premiers essais présentaient des limites, population hétérogène ou peu nombreuse, réglages de l'OHD non optimisés (88, 89), le dernier essai a inclus 119 patients, avec une insuffisance respiratoire aiguë et un rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg (19). Aucune différence n'a été rapportée sur la survenue d'hypoxémie sévère, le niveau d'oxygénation ou la survenue de complications graves cardiovasculaires entre les deux groupes durant la procédure d'intubation (19). Par la suite, les mêmes auteurs ont comparé ces mêmes

techniques de pré-oxygénation chez 183 patients avec une insuffisance respiratoire légère à modérée ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg) avec des résultats en faveur de l'OHD. Bien qu'aucune différence n'était observée entre les deux techniques sur la SpO_2 minimale au cours de la procédure d'intubation (critère principal), l'OHD semblait supérieure sur un critère secondaire composite comprenant la survenue d'une hypoxémie sévère ($\text{SpO}_2 < 80\%$), d'une hypotension artérielle ou d'un arrêt cardiaque (90).

Ces résultats incitent à considérer l'OHD comme le traitement de référence à la place de la pré-oxygénation au ballon d'oxygène ou le traitement du bras contrôle dans un essai clinique, qui évaluerait les différentes stratégies de pré-oxygénation, car il s'avère que la pré-oxygénation par OHD est aussi efficace (voire plus efficace) qu'une pré-oxygénation au ballon d'oxygène.

Intérêt de la VNI : pré-oxygénation

La VNI est largement utilisée en réanimation au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, secondaire à une exacerbation de BPCO, à un œdème pulmonaire et dans la période de post-extubation (39, 91, 92). De même, la réalisation d'une pré-oxygénation par VNI est proposée dans les situations à risque, telle que chez les patients de réanimation en insuffisance respiratoire aiguë (76, 77, 81). Les intérêts potentiels de la VNI dans cette indication sont, comme pour l'OHD, l'apport d'une FiO_2 et l'application d'une pression expiratoire positive élevées permettant un recrutement alvéolaire favorisant l'augmentation de la PaO_2 (42).

Cependant, la VNI pourrait comporter certaines limites potentielles due à l'absence d'apport d'oxygène pendant la période d'apnée, en raison de l'absence de mouvements respiratoires après l'induction anesthésique et myorelaxation, et également pendant la période de laryngoscopie et intubation, pendant laquelle les différents dispositifs sont déconnectés afin de ne pas gêner la mise en place de la prothèse trachéale. Ainsi le risque d'hypoxémie sévère

est potentiellement majoré dans la population des patients en insuffisance respiratoire aiguë, chez qui le temps d'apnée avant désaturation est diminué. Ce risque est plus important si l'intubation devient longue ou difficile. Une autre limite des dispositifs à pression positive est la diminution du retour veineux favorisant la survenue d'une hypotension artérielle dans un contexte de défaillance circulatoire aiguë. En effet, la survenue d'une hypotension artérielle sévère peut atteindre 25% des cas au cours de la procédure d'intubation, bien que les causes soient multifactorielles, la pression positive intra-thoracique pourrait être également impliquée (15, 17). Enfin, au décours de l'induction anesthésique en séquence rapide les dispositifs à pression positive exposent aux risques d'insufflation gastrique puis d'inhalation.

Dans une étude pilote randomisée contrôlée, la VNI a montré un bénéfice, en améliorant la SpO₂ au cours de la procédure d'intubation comparativement à une pré-oxygénation conventionnelle par ballon à oxygène et masque facial (18). Par ailleurs, aucune différence dans la survenue d'inhalation ou d'infiltrats radiologiques entre les deux groupes de patients n'a été rapportée, mais la population de l'étude était probablement insuffisante pour l'évaluer.

Aucune étude de manière prospective n'a comparé la VNI à l'OHD pendant la procédure d'intubation. Comparativement à l'OHD, la VNI permettrait une meilleure oxygénation, en raison de l'apport d'une FiO₂ élevée dans un système offrant moins de fuite, mais surtout en raison d'un recrutement alvéolaire plus important grâce à l'application d'une pression positive nettement plus élevée aussi bien à l'inspiration qu'à l'expiration. Ces propriétés constituent un avantage pour la pré-oxygénation sous VNI. Cependant durant les périodes d'apnée et d'intubation l'apport d'oxygène est interrompu lors d'une pré-oxygénation par VNI, alors qu'il se poursuit sous OHD grâce à la persistance d'un débit d'oxygène via les canules nasales permettant ainsi une oxygénation apnéique. Ainsi durant toute la procédure d'intubation, la supériorité potentielle de la VNI sur l'OHD dépend de la balance entre une maximisation en oxygène des compartiments pulmonaire puis sanguin suffisante pendant la phase de pré-

oxygénation (supérieure sous VNI), et la consommation de ces réserves en oxygène ainsi constituées durant les périodes d'apnée jusqu'à l'intubation.

II. DEMARCHE SCIENTIFIQUE DE LA THESE

Les objectifs de ce travail étaient de déterminer la meilleure stratégie d'oxygénation non-invasive, parmi l'oxygénothérapie standard, l'OHD et la VNI, dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, et de déterminer en cas d'échec la meilleure stratégie de pré-oxygénation protégeant des complications sévères avant intubation trachéale et instauration de la ventilation invasive.

La thèse repose sur quatre études publiées entre 2015 et 2019 :

Etude 1 (étude OVALI, 2015), faisabilité et impact clinique de l'association ventilation non-invasive et oxygénothérapie nasale à haut débit :

Evaluation du confort, des paramètres cliniques et gazométriques des patients traités successivement par oxygénothérapie conventionnelle, OHD puis VNI au cours d'une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Cette étude observationnelle monocentrique a montré que l'association VNI/OHD améliorait l'oxygénation comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle. Malgré une meilleure oxygénation sous VNI comparativement à l'OHD, cette dernière était mieux tolérée.

Etude 2 (étude FLORALI, 2015), comparaison de l'efficacité des différentes techniques non-invasives d'oxygénation en termes d'intubation et de pronostic :

Comparaison des taux d'intubation trachéale et de la mortalité des patients traités par oxygénothérapie conventionnelle, VNI associée à l'OHD et OHD seule au cours de la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Cet essai multicentrique randomisé, contrôlé a montré le bénéfice de l'OHD sur l'oxygénothérapie standard et la VNI associée à l'OHD en termes de mortalité, mais aussi en termes d'intubation dans la population des patients hypoxémiques sévères.

Etude 3 (étude post-hoc, 2018), détermination des facteurs associés à l'échec des techniques non-invasives d'oxygénation :

Analyse des facteurs prédictifs d'échec nécessitant l'intubation trachéale et de mortalité, des patients traités par oxygénothérapie conventionnelle, VNI ou OHD au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Cette analyse post-hoc a montré qu'un volume courant élevé dès la première heure de traitement par VNI était associé à un risque élevé d'intubation et de mortalité. Cette étude suggère un effet délétère de la VNI par barotraumatisme.

Etude 4 (étude FLORALI-2, 2019), comparaison de l'efficacité de la VNI et de l'OHD au cours de la pré-oxygénation après échec des stratégies non-invasives d'oxygénation :

Comparaison entre la VNI et l'OHD avec oxygénation apnéique appliquée au cours de la pré-oxygénation sur la survenue d'une hypoxémie profonde pendant la procédure d'intubation des patients en insuffisance respiratoire aiguë. Cet essai multicentrique randomisé, contrôlé a montré que la pré-oxygénation par OHD ou VNI ne changeait pas le risque de survenue d'hypoxémie sévère. Cependant, la VNI comparativement à l'OHD diminuait ce risque chez les patients hypoxémiques sévères.

III. METHODE

1. Argumentation de la démarche

L'objectif premier de ce travail était de déterminer quelle stratégie d'oxygénation était la plus efficace dans la prise en charge des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, c'est à dire quelle stratégie permettrait d'éviter l'intubation avec ventilation invasive et laquelle serait associée à une diminution de la mortalité.

L'oxygénothérapie conventionnelle est le traitement de référence dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, tandis que la VNI n'a pas montré de supériorité en termes de recours à l'intubation ou de mortalité. C'est pourquoi une stratégie d'oxygénation associant la VNI et l'OHD a été envisagée dans ce travail afin d'optimiser la VNI par l'application de l'OHD entre les séances de VNI à la place de l'oxygénothérapie conventionnelle. L'intérêt de cette association comportait potentiellement : (1) l'amélioration de l'oxygénation entre les séances de VNI, la diminution du risque de dé-recrutement alvéolaire par l'application de l'OHD ; (2) l'amélioration de la tolérance de la VNI et du confort des patients afin de permettre une application prolongée de cette stratégie et d'éviter l'intubation. En effet, plusieurs études avaient montré que la mauvaise tolérance de la VNI aboutissait à l'intubation dans 9 à 22% des cas et qu'une bonne tolérance était associée à son succès (62, 93).

L'étape préliminaire à l'application de cette stratégie, associant la VNI à l'OHD, dans un essai était d'évaluer sa faisabilité (**étude 1**). La validation de cette faisabilité (tolérance, efficacité de l'oxygénation) a permis par la suite d'élaborer un essai multicentrique, randomisé, contrôlé comparant cette stratégie avec l'OHD seule et l'oxygénothérapie conventionnelle (**étude 2**). **L'étude 3** a permis de déterminer les facteurs associés à

l'intubation et mortalité dans chacune des trois stratégies afin de mieux comprendre les limites de chaque technique d'oxygénation.

Enfin, **l'étude 4** avait pour but d'évaluer l'efficacité des techniques d'oxygénation au cours de la pré-oxygénation avant intubation des patients en insuffisance respiratoire hypoxémique, afin d'élaborer un algorithme proposant une prise en charge globale des patients en insuffisance respiratoire aiguë, du traitement de première ligne jusqu'à l'intubation le cas échéant.

2. Population des études

Critères d'inclusion

Les patients inclus dans ce travail constituent une population homogène de patients admis en réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Les patients avec une exacerbation aiguë de BPCO ou un œdème pulmonaire aigu cardiogénique étaient exclus, car leur pronostic est très différent. En effet, la VNI est particulièrement efficace dans ces deux dernières indications, avec des taux d'intubation faibles autour de 10% (47), contrairement aux taux d'intubation rapportés dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique variant de 21 à 70% sous VNI (chapitre I.3) (5-9, 63, 64). Dans l'étude 2 (essai multicentrique randomisé, contrôlé), une stratification était prévue avant randomisation sur l'existence ou non d'un antécédent cardiaque. La distinction entre un œdème pulmonaire aiguë avec surinfection et une pneumopathie est parfois difficile en pratique clinique. Ainsi la stratification sur cette variable permettait d'homogénéiser la répartition des patients dans les trois groupes de traitement et les rendre comparables afin d'éviter un biais dans l'analyse.

La définition de la sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique était hétérogène à travers les différentes études randomisées, contrôlées antérieures. Elle s'appuyait sur une

définition gazométrique, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 ou 300 mm Hg, et parfois sur un critère clinique, polypnée supérieure à 30 ou 35 cycles/min. Dans les études antérieures, le calcul du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, reposait sur une valeur de FiO_2 estimée sur les données fournies par les fabricants des dispositifs d'oxygénation. Dans les études du travail présent, les critères d'inclusion comprenaient à la fois des critères cliniques, polypnée supérieure à 25 cycles/min, et gazométriques, rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 300 mm Hg sous oxygénothérapie conventionnelle au masque. La FiO_2 était mesurée par un analyseur portable inséré dans le masque à oxygène afin d'avoir un calcul fiable du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ainsi déterminé a permis de classer la sévérité de l'hypoxémie suivant l'échelle de gravité de la classification du SDRA de Berlin (3). Dans l'étude 4, le niveau du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (inférieur à 200 ou supérieur à 200 mm Hg) était une variable de stratification avant randomisation dans les deux stratégies de pré-oxygénation, afin de permettre une analyse dans les deux sous-groupes ainsi déterminés.

Critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusion dans les études 1, 2, 3 comprenaient la décompensation d'insuffisance respiratoire chronique, l'œdème pulmonaire aigu et l'hypercapnie pour les raisons décrites plus haut. De même, Les patients ayant une défaillance circulatoire aiguë étaient exclus, car certains auteurs ont rapporté qu'il s'agissait d'un facteur de mauvais pronostic associé à l'échec de la VNI (94, 95).

Dans l'étude 4, les critères d'exclusions étaient moins restrictifs et ne comprenaient pas la décompensation d'insuffisance respiratoire chronique ou la présence d'une défaillance circulatoire (associé à l'insuffisance respiratoire aiguë), car il s'agissait de comparer deux stratégies de pré-oxygénation appliquée sur une courte durée avant intubation et ventilation invasive.

3. Choix de l'objectif principal et des objectifs secondaires

Études comparant les techniques d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique

L'étude 1, évaluait pour la première fois la faisabilité de l'association VNI/OHD sur un faible nombre de patients. Les objectifs étaient donc d'évaluer le confort des patients sous VNI et OHD, l'impact clinique et gazométrique des différentes techniques d'oxygénation.

L'étude 2 avait comme objectif principal la comparaison de la proportion de patients ayant échoué après l'instauration de trois techniques différentes d'oxygénation, c'est-à-dire la proportion de recours à l'intubation. L'intubation est le critère de jugement le plus largement utilisés dans les études antérieures (5-9, 63, 64). Il s'agit d'un événement plus fréquent que la mortalité, permettant ainsi de réduire le nombre de sujets nécessaires à l'étude. Bien qu'il s'agisse d'un objectif déterminant dans le pronostic des patients, ou « patient-important outcome » (96), celui-ci est moins objectif que la mortalité, c'est pourquoi des critères prédéterminés d'intubation avaient été établis pour harmoniser les indications à travers les centres. La comparaison de la mortalité dans chaque groupe comptait parmi les objectifs secondaires.

Étude comparant les techniques de pré-oxygénation

L'étude 4 a comparé la VNI et l'OHD au cours de la pré-oxygénation en évaluant sur la survenue d'une hypoxémie sévère au cours de la procédure d'intubation. Le critère de jugement était la survenue d'une saturation pulsée en oxygène (SpO_2) inférieure à 80%. Il ne s'agit pas d'un critère d'évaluation dur, telle que l'arrêt cardiaque ou la mortalité en réanimation, qui sont beaucoup moins fréquents dans ce contexte (15, 74). Cependant, la survenue d'une hypoxémie sévère dans ce contexte est associée à un risque augmenté de mortalité (74). Ainsi, la finalité de cette étude est de sécuriser la procédure d'intubation et diminuer le risque de survenue d'hypoxémie sévère. Afin d'assurer une surveillance identique

de la SpO₂ et d'éviter un biais dans l'analyse, les valeurs de SpO₂ étaient recueillies et enregistrées avec le même matériel dans tous les centres participants, puis revues « off-line » en aveugle du groupe de traitement par un comité d'adjudication.

4. Détermination des critères intubation

Pour les études 1, 2 et 3, l'établissement de critères prédéterminés d'intubation, c'est à dire d'échec de la stratégie d'oxygénation, avait pour but premier d'éviter une intubation tardive. En effet, certains auteurs ont décrit une relation directe entre l'intubation tardive et le risque de mortalité (97). Au cours de l'étude multicentrique (étude 2), l'application de critères prédéterminés d'intubation permettaient ainsi d'homogénéiser l'indication de l'intubation à travers les centres.

Ces critères comprenaient : (1) des critères respiratoires, avec la persistance ou l'aggravation des signes de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie profonde, acidose ou intolérance au dispositif d'oxygénation ; (2) la survenue d'une défaillance hémodynamique ou (3) neurologique.

5. Application des traitements

Études comparant les techniques d'oxygénation dans l'insuffisance respiratoire hypoxémique

L'application de la VNI était réalisée de manière discontinue, selon des séances d'une heure minimum et huit heures par jour minimum. Cette manière de délivrer la VNI était inspirée de l'étude de Hilbert *et al.*, où était rapporté un bénéfice de la VNI chez les patients immunodéprimés en insuffisance respiratoire aiguë, laquelle était appliquée selon des séances courtes en alternance avec l'oxygénothérapie conventionnelle (11). Cette application était

préférée à une application continue afin d'améliorer la tolérance de la technique. Les réglages de l'AI étaient réalisés afin d'obtenir un volume courant expiré entre 7 et 10 ml/kg de poids prédit. Contrairement aux études précédentes, l'OHD était appliquée entre les séances de VNI à la place de l'oxygénothérapie conventionnelle avec pour but de limiter les phénomènes de dérecrutement alvéolaire survenant après l'interruption de la VNI.

Les patients traités par OHD seule, recevait ce traitement de manière continue 24h/24 avec un débit de 50 L/min pour optimiser les caractéristiques physiologiques de la technique.

L'objectif d'oxygénation était d'obtenir un SpO_2 supérieure à 92% soit en augmentant le débit d'oxygène sous oxygénothérapie conventionnelle, soit en augmentant la FiO_2 sur la VNI ou OHD. Au moment de l'élaboration des études, aucune donnée clinique sur les seuils de SpO_2 maximum à ne pas dépasser n'était disponible, seul un seuil de 88% de SpO_2 avait été décrit comme minimum à obtenir dans la prise en charge du SDRA (98, 99). Ainsi pour minimiser les risques de désaturations accidentelles chez les patients vigiles inclus dans les études, un seuil minimal plus élevé était proposé.

Études comparant les techniques de pré-oxygénation

Les deux techniques d'oxygénation utilisées pendant la pré-oxygénation, *i.e.* VNI et OHD, ont été appliquées durant 3 à 5 minutes et avec les mêmes réglages réalisés dans les études antérieures (18, 19, 88-90, 100). La VNI était réglée avec une FiO_2 de 100%, une PEP de 5 cm H_2O et l'AI pour obtenir un volume courant entre 6 et 8 ml/kg de poids théorique. L'OHD était réglée avec une FiO_2 de 100% et un débit de 60 L/min. La pré-oxygénation standard au ballon d'oxygène n'a pas été comparée aux deux autres techniques, en raison des résultats des études antérieures montrant soit une efficacité équivalente soit une efficacité inférieure à l'OHD. Ainsi son utilisation pouvait être perçue comme une perte de chance pour le patient par certains investigateurs.

6. Conduite des études

Choix de la typologie et démarches réglementaires

L'étude 1, était classée en recherche non interventionnelle, car il s'agissait d'une étude observationnelle ne requérant aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance, et les thérapeutiques utilisées faisaient partie des thérapeutiques utilisées habituellement. Les démarches réglementaires ont nécessité :

- Au niveau national, la déclaration à la CNIL (Commission national informatique et des libertés), dont la mission essentielle est de veiller au respect de la loi « Informatique et libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, qui protège la vie privée et les libertés individuelles ou publiques dans le cadre du traitement de données à caractère personnel,
- Au niveau régional, l'avis du comité éthique donné par le Comité de Protection de Personnes Ouest III (CPP Ouest III), dont les missions comportent la validation des informations données aux patients participant à la recherche et de la procédure d'obtention du consentement ; l'évaluation de la pertinence de la recherche et des moyens mis en œuvre ; la qualification des investigateurs ; et la modalité de recrutement des patients.

L'étude 2, était classée en recherche biomédicale (reclassée depuis l'arrêté du 18 novembre 2016 en recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales, catégorie 2), portant sur un médicament (oxygène). Les démarches réglementaires ont été plus importantes avec la nécessité d'obtenir :

- A l'échelon national, une autorisation de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), devenue l'ANSM depuis le 1^{er} mai 2012 (Agence nationale de sécurité

du médicament et des produits de santé) ; du CCTIRS (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche) dont la mission était de rendre des avis sur la pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche, ses activités ont pris fin le 5 mai 2017 ; et enfin de la CNIL.

- A l'échelon régional, un avis favorable du CPP Ouest III,
- De contracter une assurance par le promoteur (CHU de Poitiers) pour la conduite de la recherche,
- Enfin une identification de l'étude par l'obtention d'un numéro par l'EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database), qui est une base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments dans la Communauté européenne, soumis aux Comités de protection des personnes (en France : CPP) et à l'autorité compétente (ANSM) à partir du 1er mai 2004.

L'étude 4 a été classée en recherche visant à évaluer les soins courants. Les démarches réglementaires ont compris l'obtention d'un avis favorable du CPP Ouest III, une autorisation de de la CNIL, l'obtention d'un numéro d'enregistrement ID-RCB (Identification Recherche et Collection Biologique) auprès de l'ANSM, qui permet d'identifier chaque recherche réalisée en France.

Financement des études et matériel

Les études 2 et 4 ont pu être conduites grâce à l'obtention de financements par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Pour l'étude 2 des financements complémentaires ont été obtenus auprès par la bourse de la Société de Réanimation de Langue Française, et l'Association pour l'Assistance à Domicile aux Insuffisants Respiratoires Chroniques et la Mutuelle de Poitiers.

Ces bourses ont permis principalement le financement du personnel non médical (attachés et techniciens de recherche clinique, data-manager), l'achat d'un e-CRF (electronic case report form) et les frais de transports.

Le matériel des techniques d'oxygénation (masques de VNI, matériel et consommable pour l'OHD) a été fourni par la société Fisher and Paykel Healthcare pour chaque centre.

Recrutement des centres investigateurs

Le recrutement des centres investigateurs des études multicentriques soient 23 centres pour l'étude 2 et 28 centres pour l'étude 4 a bénéficié de l'aide des réseaux Réseau REVA (Réseau Européen de recherche en Ventilation Artificiel) et CRICS (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis).

Constitution des différents comités

Plusieurs comités ont été constitués dans le cadre de ces études :

- Le comité scientifique, dont le rôle a consisté à élaborer le schéma de l'étude, interpréter les résultats et rédiger le manuscrit pour la publication des études,
- Le comité de monitoring, constitués par les ARC de l'étude qui a effectué un monitoring complet des cahiers de recueil de données et produit une « news letter » tous les mois. Le recrutement des ARC a été réalisé conjointement avec le promoteur (CHU de Poitiers) après l'obtention des financements,
- Le comité blind-review, dont le rôle a été de vérifier, en aveugle du traitement reçu, la validité des critères d'inclusion des patients inclus dans les études,
- Le comité de surveillance, chargé d'évaluer la sécurité de la recherche par l'analyse des différents EI et EIG (étude 2).

IV. RESULTATS ET DISCUSSION DES ETUDES

Etude 1

Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, Coudroy R, Petitpas F, Robert R, Thille AW, Girault C. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care*. 2015 Feb;**60**(2):170-8.

Etude 2

Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Delétage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun **4**;372(23):2185-96.

Etude 3

Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Razazi K, Lascarrou JB, Devaquet J, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Fartoukh M, Nseir S, Mercat A, Brochard L, Robert R, Thille AW; REVA network. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med*. 2018 Feb;**46**(2):208-215.

Etude 4

Frat JP, Ricard JD, Quenot JP, Pichon N, Demoule A, Forel JM, Mira JP, Coudroy R, Berquier G, Voisin B, Colin G, Pons B, Danin PE, Devaquet J, Prat G, Clere-Jehl R, Petitpas F, Vivier E, Razazi K, Nay MA, Souday V, Dellamonica J, Argaud L, Ehrmann S, Gibelin A, Girault C, Andreu P, Vignon P, Dangers L, Ragot S, Thille AW; FLORALI-2 study group; REVA network. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Apr;7(4):303-312.

Évaluation de faisabilité et impact clinique de l'application d'une stratégie d'oxygénation associant la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

Cette étude prospective, observationnelle, monocentrique a évalué la faisabilité et l'impact clinique de l'oxygénothérapie nasale à haut débit utilisée en association à la VNI, chez 28 patients de réanimation en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. L'oxygénation et la fréquence respiratoire étaient significativement améliorées par l'oxygénothérapie nasale à haut débit et la VNI, comparativement à l'état de base sous oxygénothérapie conventionnelle. Cependant, l'oxygénation sous VNI était encore supérieure à celle observée sous oxygénothérapie à haut débit nasal. Les facteurs de risque associés à l'intubation étaient une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/min après une heure sous l'oxygénothérapie à haut débit nasal.

Interprétation des résultats :

Les résultats de cette étude pilote ont permis d'établir l'hypothèse de l'étude 2 FLORALI suivante : l'OHD et l'association VNI/OHD sont supérieures à l'oxygénothérapie conventionnelle en termes de recours à l'intubation. En effet, cette hypothèse s'est basée tout d'abord sur la confirmation de la faisabilité de la stratégie associant VNI et OHD, du meilleur confort de l'OHD comparativement à la VNI, et surtout de la meilleure oxygénation sous OHD et VNI comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, méthode de référence dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

Le but de l'association de l'OHD avec la VNI était d'optimiser la VNI en ajoutant une technique d'oxygénation capable également d'apporter une pression positive (à un niveau moindre) dans les voies aériennes. Ainsi cette association permettait d'améliorer

l'oxygénation et de diminuer le travail respiratoire en diminuant la fréquence respiratoire de manière plus efficace que l'oxygénothérapie conventionnelle.

L'OHD a été un bras nécessaire dans l'étude 2 pour évaluer l'impact de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle et/ou pour comprendre l'impact de la VNI comparativement aux deux autres techniques dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. L'absence de bras VNI/oxygénothérapie conventionnelle pouvait manquer dans le schéma d'étude 2, cependant les essais antérieurs n'avaient pas pu conclure à la supériorité de la VNI sur l'oxygénothérapie conventionnelle dans ce contexte.

Article 2 : étude FLORALI (annexe 2)

Comparaison de l'oxygénothérapie conventionnelle, de l'oxygénothérapie à haut débit nasal et de la ventilation non-invasive dans la prise en charge des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée comparait, chez 310 patients en insuffisance respiratoire hypoxémique, l'oxygénothérapie conventionnelle à l'oxygénothérapie à haut débit nasal et à la VNI (associée à l'oxygénothérapie à haut débit nasal) et évaluait l'impact de ces trois stratégies sur l'intubation et la mortalité. Le taux d'intubation n'était pas significativement différent entre les groupes. Cependant, la mortalité à J90 était significativement plus basse dans le groupe traité par l'oxygénothérapie à haut débit nasal (12%) comparativement aux deux autres groupes (18% dans le groupe oxygénothérapie conventionnel et 27% dans le groupe VNI). Enfin, chez les patients avec une hypoxémie modérée à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$) le taux d'intubation était significativement plus bas dans le groupe oxygénothérapie à haut débit nasal.

Interprétation des résultats :

Cette étude a montré la supériorité de l'OHD sur la VNI et l'oxygénothérapie conventionnelle en termes de mortalité dans la population générale et d'intubation uniquement dans le groupe des patients avec une hypoxémie modérée à sévère. Les délais d'intubation étaient similaires dans les trois groupes de traitement, ainsi le retard d'intubation ne pouvait pas expliquer la différence de mortalité entre les groupes (97). La mortalité plus basse dans le groupe OHD pouvait s'expliquer par un moindre recours à l'intubation des patients traités par OHD et une

mortalité également moindre chez ces patients après intubation comparativement aux deux autres groupes.

Le mauvais pronostic des patients traités par VNI dans cette étude n'était pas attendu. A posteriori, le rôle délétère des volumes courants était suspecté devant des valeurs moyennes de $9,2 \pm 3$ ml/kg de poids prédit. C'est pourquoi, une analyse post-hoc a été conduite pour déterminer les facteurs de risque associés à l'intubation et à la mortalité dans les trois groupes de traitement et notamment l'impact des volumes dans le groupe VNI.

La supériorité de l'OHD retrouvée dans cette étude suggère qu'elle permet d'éviter d'exposer les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique aux effets délétères de la VNI. Cependant, la supériorité de l'OHD sur l'oxygénothérapie conventionnelle suggère des potentiels mécanismes physiologiques bénéfiques, notamment sur l'oxygénation, le confort et la diminution du travail respiratoire.

Par ailleurs, le groupe de patients avec une hypoxémie modérée à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg) a été défini par analogie à la classification du SDRA. L'analyse post-hoc a montré un test d'interaction significatif ($P = 0.01$) entre le niveau du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (≤ 200 mm Hg et > 200 mm Hg) à l'inclusion, les groupes de traitements et le recours à l'intubation (101, 102). Il s'est avéré que l'effet de l'OHD était plus marqué dans ce groupe de patients sévères, ce qui peut expliquer les différences avec les résultats des études conduites chez les patients immunodéprimés (103, 104). En effet, il semble que chez les patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë l'OHD ne soit pas plus bénéfique que l'oxygénothérapie conventionnelle, voire toutes les techniques d'oxygénation soient équivalentes : VNI versus oxygénothérapie conventionnelle dans IVNICTUS (105), OHD versus oxygénothérapie conventionnelle dans HIGH (103). Cependant, dans ces deux dernières études (103, 105) la gravité des patients semblait moindre : dans le premier essai, près de la moitié des patients

avaient une fréquence respiratoire inférieure à 25 cycles/min à l'inclusion (106) et dans le deuxième seulement 10% des patients avaient un débit d'oxygène supérieur à 10 L/min à l'inclusion (107).

Ainsi, les essais futurs comparant les techniques d'oxygénation devront tenir compte de la gravité des patients à l'inclusion soit par une stratification sur le niveau d'oxygénation (par exemple le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), soit en incluant le groupe à haut risque d'intubation et de mortalité, c'est-à-dire avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 mm Hg.

Article 3 : analyse post-hoc (annexe 3)

Détermination des facteurs de risque associés à l'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par des stratégies d'oxygénation non-invasive

Cette analyse post-hoc avait pour but de déterminer les facteurs de risque associés à l'intubation chez les 310 patients de l'étude précédente, traités par oxygénothérapie conventionnelle, oxygénothérapie nasale à haut débit ou VNI pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Une fréquence respiratoire élevée dans la première heure de traitement par oxygénothérapie standard était associée à l'intubation, tandis qu'aucun paramètre ventilatoire n'était retrouvé chez les patients traités par oxygénothérapie à haut débit nasal. Un volume courant expiré élevé et une hypoxémie modérée à sévère dans la première de traitement étaient les deux facteurs associés à l'intubation chez les patients traités par VNI. Un volume courant sous VNI excédant 9 ml/kg de poids prédit était associé à un risque d'intubation trois fois supérieur après ajustement sur le niveau d'oxygénation (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Interprétation des résultats :

Il s'agit de la deuxième étude montrant qu'il existe une association entre mauvais pronostic et volumes courants élevés sous VNI chez les patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë (50). L'effet délétère de la VNI pourrait relever du barotraumatisme. Les efforts inspiratoires associés à la synchronisation de l'assistance respiratoire du ventilateur aboutissent à générer de grands volumes courants puis à l'augmentation de la pression transpulmonaire responsable de VILI (49). Ainsi, l'effet recherché de l'AI au cours de la VNI, *i.e.* soulager l'effort des

muscles inspiratoires (42) peut aboutir à favoriser les phénomènes de VILI par une « sur-assistance » du ventilateur.

Les phénomènes de P-SILI, pour Patient Self-Inflicted Lung Injury pourrait également expliquer l'impact négatif de la ventilation spontanée au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë des patients traités par VNI et aussi par oxygénothérapie conventionnelle (108, 109). Le concept de P-SILI repose sur des études animales, où étaient rapportées des lésions pulmonaires induites par les efforts inspiratoires intenses et prolongés (110-112). Ceux-ci provoquent des lésions pulmonaires qui seraient favorisées par des pressions fortement négatives dans les alvéoles, une hétérogénéité de la répartition du volume courant en raison de l'inhomogénéité des forces de tractions du diaphragme aboutissant à des zones de surdistension alvéolaire et finalement une altération de l'oxygénation.

L'extrapolation sur un plan physiopathologique de ces résultats cliniques suggère que les patients traités par OHD seraient protégés des phénomènes de VILI et de P-SILI survenant potentiellement sous VNI et sous oxygénothérapie conventionnelle.

Comparaison de la ventilation non-invasive et de l'oxygénothérapie à haut débit nasal avec oxygénation apnéique avant intubation au cours de pré-oxygénation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée et contrôlée comparait la survenue d'une hypoxémie sévère ($SpO_2 < 80\%$) au cours de la pré-oxygénation par oxygénothérapie nasale à haut débit versus VNI avant intubation, chez 322 patients nécessitant une ventilation invasive pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Les patients étaient randomisés après stratification sur le niveau d'oxygénation à l'inclusion ($PaO_2/FiO_2 < \text{ou} \geq 200$ mmHg). Il n'y avait pas de différence entre les deux méthodes de pré-oxygénation. Cependant, il existait une interaction significative entre le rapport PaO_2/FiO_2 à l'inclusion et les groupes de traitement vis-à-vis de l'objectif principal ($SpO_2 < 80\%$). Ainsi, les résultats étaient présentés dans les deux sous-groupes. Dans le groupe de patients avec une hypoxémie modérée à sévère ($PaO_2/FiO_2 < 200$), la VNI permettait de diminuer la survenue d'épisodes d'hypoxémie sévère au cours de la procédure d'intubation, tandis qu'aucune différence entre l'OHD et la VNI n'était observée chez les patients avec une hypoxémie légère.

Interprétation des résultats :

La supériorité de la VNI comparativement à l'OHD sur le risque de survenue d'hypoxémie sévère, pendant la procédure d'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, n'a été retrouvée que dans le sous-groupe des patients les plus sévères (77% de la population de l'étude) et après ajustement sur la PaO_2 à l'inclusion. La justification de la présentation des résultats en sous-groupe est d'éviter de rapporter une étude faussement négative et d'occulter ainsi le bénéfice potentiel d'un traitement (101, 102). Dans cette étude, il existait une interaction positive ($P = 0,03$) entre les sous-groupes de patients, préalablement

définis sur le niveau du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ constituant la variable de stratification avant randomisation, et le traitement vis-à-vis de l'objectif principal (survenue d'une hypoxémie profonde). De plus, la différence d'effet entre la VNI et l'OHD dans le sous-groupe de patients avec une hypoxémie sévère à modérée ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg), apparaissait cliniquement significative avec 11,3% d'épisodes d'hypoxémie sévère en moins dans le groupe VNI. L'ajustement sur la PaO_2 à l'inclusion paraissait cohérent, en raison d'un objectif principal basé sur un critère d'oxygénation (hypoxémie sévère). Ainsi, la meilleure oxygénation observée sous VNI au cours de la pré-oxygénation est en accord avec les résultats de l'étude 1 et l'étude 2 montrant également une meilleure oxygénation par VNI comparativement à l'OHD des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

L'absence de différence entre la pré-oxygénation par VNI et OHD dans le sous-groupe de patients avec une hypoxémie légère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg) pouvait s'expliquer par le faible nombre d'évènement ne permettant pas de distinguer l'effet des traitements.

Les résultats de cette étude incitent à l'utilisation de la VNI au cours de la pré-oxygénation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, particulièrement chez les patients les plus sévères.

V. DISCUSSION GENERALE

1. Alternative à l'oxygénothérapie conventionnelle dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique

Bénéfice de l'oxygénothérapie à haut débit nasal

Les résultats de l'étude clinique pilote, article 1 (113), et de l'essai clinique, article 2 (114), ont montré une supériorité de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie standard en termes d'oxygénation voire de pronostic.

En effet, ces deux études conduites chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë ont montré des effets respiratoires bénéfiques de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, avec une augmentation significative de la PaO_2 , une diminution de la fréquence respiratoire et une meilleure tolérance. L'amélioration de l'oxygénation et de la fréquence respiratoire sous OHD ont été rapportées dans de nombreuses études cliniques, conduites en réanimation ou aux urgences, et/ou physiologiques comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle (52, 56, 57, 67, 103, 115-118). Ces études ont montré de manière constante une augmentation de la SpO_2 ou de la PaO_2 (52, 56, 57, 67, 103, 115, 116, 118) voire du rapport PaO_2/FiO_2 (67) sous OHD, tandis que l'augmentation du rapport PaO_2/FiO_2 n'était pas retrouvée dans les études 1 et 2 de ce travail (113, 114). Cette différence peut s'expliquer par le mode de calcul du rapport PaO_2/FiO_2 . En effet dans les études 1 (113) et 2 (114), les valeurs de FiO_2 étaient recueillies par un analyseur d'oxygène introduit dans le masque à oxygène pendant la ventilation spontanée et non estimées à partir des abaques fournis par le fabricant des masque à oxygène (67). Dans l'étude 1, lorsqu'un même patient était traité successivement par oxygénothérapie standard, OHD puis VNI, la PaO_2 augmentait significativement sous OHD comparativement sous oxygénothérapie standard, mais le rapport PaO_2/FiO_2 ne différait pas. Enfin, la PaO_2 continuait d'augmenter

sous VNI, de même que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (113). Les mêmes variations de la PaO_2 et du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ étaient observées dans l'étude 2 (table S5, (114)) entre les groupes de patients traités par oxygénothérapie conventionnelle, OHD et VNI (114). Ces résultats suggèrent que sous OHD l'augmentation de la PaO_2 est secondaire principalement à l'augmentation de la FiO_2 et dans une moindre mesure à l'effet PEP, alors que l'effet PEP semble plus important sous VNI et vient se surajouter à la FiO_2 .

Un autre effet physiologique de l'OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle était la diminution de la fréquence respiratoire associée à une diminution de la sensation de dyspnée et à un meilleur confort des patients, (113, 114). Ce résultat a été également décrit dans les études cliniques et physiologiques antérieures (52, 56, 57, 67, 103, 115, 118). La diminution de la fréquence respiratoire participe à la diminution du travail respiratoire des patients en insuffisance respiratoire aiguë. De plus, les études physiologiques ont montré, par la mesure des variations de pression œsophagienne, que l'effort inspiratoire était diminué sous OHD comparativement à l'oxygénothérapie conventionnelle, d'autant plus que le débit de gaz était important dans le système (27, 56, 57, 60). L'effet de lavage de l'espace mort anatomique des voies aériennes supérieures contribue également à la diminution du travail respiratoire, en augmentant la clairance du CO_2 (56). En effet, la ventilation minute nécessaire à normaliser la PaCO_2 était plus basse sous OHD que sous oxygénothérapie conventionnelle, se traduisant par une ventilation minute corrigée ($\text{ventilation minute} \times \text{PaCO}_2_{\text{patient}} / 40$) plus basse sous OHD (56). Ainsi l'OHD permettrait une diminution de la PaCO_2 par l'augmentation de sa clairance par lavage de l'espace mort anatomique et/ou en diminuant sa production par la diminution de la ventilation minute et des efforts inspiratoires.

Dans l'article 2, les patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par OHD avait une mortalité plus basse comparativement à ceux traités par oxygénothérapie standard

ou l'association VNI/OHD (114). Cette diminution de la mortalité était due à un taux d'intubation plus bas chez les patients les plus sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg) lorsqu'ils étaient traités par OHD. Le concept de P-SILI, « patient self-inflicted lung injury », permet d'expliquer sur un plan physiopathologique l'effet bénéfique de l'OHD (108, 109). L'OHD pourrait protéger le poumon des lésions induites par les efforts inspiratoires élevés générés par les patients en insuffisance respiratoire aiguë. Ces efforts inspiratoires induiraient des changements de pressions transpulmonaires locaux et/ou régionaux potentiellement responsables de l'aggravation des lésions initiales, en générant un étirement et/ou un œdème alvéolaire. Des études animales ont montré que l'hyperventilation provoquée par l'injection d'acide salicylique ou par des lésions pulmonaires, se compliquait d'hypoxémie, de lésions macroscopiques d'œdème pulmonaire lésionnel ou d'atélectasies surajoutées. A contrario, les animaux ventilés de manière invasive et sous sédation ne développaient pas d'hypoxémie ou de lésions pulmonaires surajoutées. Ainsi, les efforts inspiratoires provoquent des lésions pulmonaires favorisées par des pressions fortement négatives dans les alvéoles au cours de l'inspiration, une inhomogénéité de la répartition du volume courant en raison de l'inhomogénéité des forces de tractions du diaphragme aboutissant à des zones de surdistension alvéolaire et finalement une altération de l'oxygénation (110-112). Ainsi, les résultats de l'étude 2 et le concept de P-SILI suggèrent que l'OHD protégerait le poumon agressé au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique des effets délétères de l'hyperventilation spontanée.

Cependant, un large essai multicentrique, randomisé, contrôlé, récent conduit chez 776 patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë, n'a montré aucune différence entre l'oxygénothérapie conventionnelle et l'OHD en termes d'intubation ou de mortalité (103). En effet, la mortalité n'était pas différente entre les groupes (36%), bien que le taux d'intubation eût une tendance à être inférieur dans le groupe OHD, 39% versus 44%

dans le groupe oxygénothérapie conventionnelle, la différence n'atteignait pas la significativité. Bien que la gravité initiale des patients inclus dans cette étude puisse être discutée (106), les taux d'intubation sont élevés et comparables à ceux de l'étude 2.

Effet délétère de la VNI

L'étude 2 a montré que les patients traités par l'association VNI/OHD pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique avait un risque de mortalité et d'intubation plus élevés comparativement à ceux traités par OHD seule (114). Ainsi, la VNI semble délétère, au moins dans les conditions de réalisation de l'étude, qui comportaient des séances discontinues à raison de 8 heures/jour, avec une aide inspiratoire réglée à 8 ± 3 cm H₂O et une PEP à 5 ± 1 cm H₂O en moyenne. La détermination des facteurs de risque associés à un mauvais pronostic (article 3, (97)), n'avait pas montré de différence des paramètres de réglages de la VNI entre les patients intubés versus les autres, cependant les volumes courants étaient plus élevés chez les patients intubés. Un volume courant expiré élevé, excédant 9 ml/kg de poids idéal après une heure de traitement, était un facteur associé à l'intubation et à la mortalité dans le groupe de patients traités par VNI (119, 120). Carteaux *et al.* avaient constaté, dans une étude rétrospective monocentrique, une association similaire chez des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par VNI en première intention (50). Ceci suggère que la VNI pourrait induire des lésions pulmonaires via des volumes courants élevés ou « VILI » pour Volume Induced Lung Injury (49). Ce phénomène peut s'expliquer par une commande ventilatoire extrêmement élevée au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, responsable de grands efforts inspiratoires générant de grands volumes courants dus à la synchronisation patient-ventilateur. Bien que l'effet délétère des grands volumes courants au cours de la ventilation mécanique invasive ait été bien décrit depuis la fin des années 2000 (121, 122), il est peu connu sous VNI. Cependant, les réglages de la VNI dans l'étude 2 étaient paradoxalement similaires à ceux rapportés dans les études antérieures, seul le mode

d'administration était différent avec des séances de VNI continues et prolongées au-delà de 12 heures/jour (5-9). Ainsi, les grands volumes courants générés sous VNI pourraient être la conséquence de réglages inappropriés et/ou constituer un signe de gravité de l'atteinte respiratoire sous-jacente.

Cependant, une étude de preuve de concept a évalué l'impact de la diminution du niveau d'AI et l'effet de faibles doses de curare sur le travail diaphragmatique chez des patients intubés pour pneumopathie et générant des grands volumes courants en ventilation spontanée (43). Seule la perfusion de faibles doses de curare permettait de diminuer le volume courant, la pression transpulmonaire, l'intensité de la contraction diaphragmatique (évaluée par l'activité électrique du diaphragme, EAdi) et le travail respiratoire (WOB). La diminution de l'AI de 12 à 6 cm H₂O permettait de diminuer significativement le volume courant généré par le patient, mais la pression transpulmonaire restait inchangée alors que les autres paramètres augmentaient parallèlement (WOB et EAdi) (43). Bien que la diminution de l'assistance du ventilateur aboutisse à diminuer les volumes courant, ces résultats montrent que les efforts inspiratoires restent importants voire augment et génèrent des pressions transpulmonaires élevées en raison d'une commande respiratoire élevée (ou respiratory drive) (123). Ainsi, ces résultats cliniques et physiologiques suggèrent que la VNI appliquée de manière conventionnelle avec une AI, quel que soit son niveau, pourrait être délétère dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique en générant des pressions transpulmonaires élevées.

Enfin, une étude monocentrique américaine a montré, chez 83 patients atteints d'un SDRA, un bénéfice de la VNI délivrée selon des modalités différentes, via un casque ou « helmet », en continu, comparativement à la VNI appliquée de manière conventionnelle avec un masque (124). Le recours à l'intubation et la mortalité était moindre chez les patients traités par VNI

délivrée via le casque. Le bénéfice de la VNI délivrée par un casque n'était probablement pas uniquement associé à l'interface mais également aux réglages de la VNI qui comportaient dans ce groupe un niveau de PEP plus élevée et de pression inspiratoire plus basse comparativement aux réglages de la VNI délivrée via le masque. Ainsi, cette nouvelle modalité de VNI pourrait assurer une ventilation « protectrice » et prévenir la surdistension pulmonaire en évitant le volo ou barotraumatisme dus à une sur-assistance (VILI). Cependant, cette étude comporte certaines limites. Il s'agit d'une étude monocentrique avec un effectif réduit, un taux d'intubation très élevé dans le bras VNI conventionnelle (61.5%) réduisant sa validité externe et l'extrapolation des résultats. Les comparaisons entre les deux techniques ne prenaient pas en compte le taux d'intubation et la mortalité des patients ventilés huit heures sous VNI au masque avant randomisation, ce qui aurait pu atténuer les différences entre les groupes. Enfin, la mortalité des patients traités par VNI via un casque restait supérieure à celle des patients traités par VNI au masque dans l'étude 2 : 32% versus 28% à J90 (114, 124).

Ainsi, les études 1, 2 et 3 ont montré l'intérêt d'utiliser l'OHD comme alternative à l'oxygénothérapie conventionnelle et à la VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. L'absence de bénéfice voire le potentiel effet délétère de la VNI évoqués dans ces études (114, 119, 120) sont en cohérence avec les recommandations des experts internationaux qui n'ont pas pu proposer l'utilisation de la VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (47). Cependant, la supériorité de l'OHD sur l'oxygénothérapie conventionnelle n'est pas encore établie et n'a été retrouvée que parmi les patients les plus sévères.

2. Optimisation de la procédure d'intubation après échec des techniques non-invasives d'oxygénation : pré-oxygénation et oxygénation apnéique

Les études 1 et 2 ont montré que 30 à 50% des patients en insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par une stratégie non-invasive d'oxygénation étaient en échec et n'évitaient pas l'intubation et la ventilation invasive. Dans ce contexte, le risque de survenue de complications sévères au cours de la procédure d'intubation, telles que l'hypoxémie sévère, est élevé et peut atteindre 26% des cas (15, 16, 72). Aussi, l'optimisation de la procédure d'intubation pendant la pré-oxygénation pourrait diminuer ce risque et diminuer la mortalité associée (74). L'étude 4 FLORALI-2 est la première comparant l'OHD à la VNI pendant la pré-oxygénation avant intubation des patients ayant une insuffisance respiratoire aiguë (125). Elle a montré l'absence de différence de risque de survenue d'épisodes d'hypoxémie sévère entre une pré-oxygénation par VNI ou OHD dans la population globale des patients. Cependant, le sous-groupe de patients avec une hypoxémie sévère à modérée ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$, variable de stratification) représentant 77% de la population globale de l'étude, avait un risque diminué de survenue d'épisodes d'hypoxémie sévère après une pré-oxygénation par VNI. Ce résultat est renforcé par une SpO_2 plus élevée en fin de pré-oxygénation dans ce groupe.

Aucune étude auparavant n'avait évalué l'efficacité des stratégies de pré-oxygénation selon le niveau d'hypoxémie, comme réalisé dans l'étude 4 avec une stratification sur le niveau d'oxygénation ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < \text{ou} \geq 200 \text{ mm Hg}$). Celle-ci a permis de montrer l'intérêt de la VNI au cours de la pré-oxygénation en cas d'hypoxémie modérée à sévère. Une autre étude comparant la VNI à la pré-oxygénation au ballon d'oxygène a montré la supériorité de la VNI dans le sous-groupe de patients traités préalablement par VNI avant intubation, ce qui pouvait refléter potentiellement un état respiratoire plus sévère (100). Les effets physiologiques de la VNI, incluant l'apport d'une FiO_2 élevée et un effet PEP comparable à la ventilation invasive

(62), peuvent expliquer son bénéfice au cours de la pré-oxygénation. Les mêmes effets physiologiques peuvent être retrouvés avec l'OHD, mais à moindre échelle (54). Ainsi, l'apport d'oxygène de l'OHD pendant la phase de pré-oxygénation, la phase d'apnée (oxygénation apnéique) et durant la laryngoscopie n'est pas aussi important que l'oxygénation apportée par la pression positive délivrée sous VNI pendant la phase de pré-oxygénation jusqu'à l'apnée.

La plupart des études conduites en réanimation ont principalement porté sur l'optimisation de la phase de pré-oxygénation pour sécuriser la procédure d'intubation, en comparant l'application de la VNI ou de l'OHD comparativement à la pré-oxygénation conventionnelle au ballon d'oxygène. Cependant, ces études n'ont pas évalué l'intérêt de l'application d'une pression positive, réalisée manuellement avec le ballon d'oxygène ou en poursuivant la ventilation non-invasive, pendant la phase d'hypopnée-apnée. En effet, la ventilation durant cette phase succédant à l'induction anesthésique fait l'objet de recommandations contradictoires.

Une étude récente a comparé la ventilation au ballon d'oxygène versus l'absence de ventilation durant l'intervalle entre l'induction anesthésique et la laryngoscopie, c'est-à-dire la phase d'hypopnée-apnée (80). L'oxygénation apnéique au ballon d'oxygène par pression positive, PEP entre 5 et 10 cm H₂O avec une ventilation manuelle à une fréquence de 10 insufflations/min, permettait de diminuer le risque d'hypoxémie sévère pendant la procédure d'intubation de 23 à 11% (80). Aucune différence n'était rapportée sur la survenue d'inhalation de liquide gastrique, ou la présence de nouvelle opacité radiologique après intubation. Ainsi, l'originalité de cette étude est de bousculer le dogme interdisant toute ventilation pendant la phase apnéique en raison du risque d'inhalation (126). Les résultats de ces études suggèrent que l'application d'une pression positive pendant la pré-oxygénation et

également la phase d'hypopnée-apnée permettent de diminuer le risque de survenue d'hypoxémie sévère pendant la procédure d'intubation (80, 125).

VI. PERSPECTIVES

1. Support d'oxygénation et insuffisance respiratoire aiguë

Depuis son apparition dans les services de réanimation, l'OHD a été évaluée dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou *de novo*. L'absence de bénéfice de la VNI sur l'oxygénothérapie conventionnelle (47) dans cette indication a conduit à l'évaluation d'autres techniques ou stratégies d'oxygénation, telles que l'OHD (103, 114) ou la VNI à travers un casque (124). A l'opposé, dans l'insuffisance respiratoire aiguë secondaire à une exacerbation sévère de BPCO, la VNI est le traitement de référence avec un taux d'échec faible variant de 10 à 15% (47). Cependant, les effets physiologiques et la bonne tolérance de l'OHD devraient permettre son déploiement dans cette indication, comme une technique d'oxygénation additionnelle à la VNI.

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, les travaux physiologiques ont montré un effet lavage espace mort des voies aériennes supérieures proportionnel au débit appliqué au système d'OHD, favorisant ainsi la diminution de la PaCO_2 (59, 127), et du travail respiratoire (128). Sur le plan clinique, une première étude rétrospective incluant 33 patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique a confirmé l'efficacité de l'OHD sur la diminution de la PaCO_2 dès la première heure de son instauration avec un effet persistant à la 24^{ème} heure (129). Une deuxième étude observationnelle conduite chez 88 patients en exacerbation sévère de BPCO a montré un effet similaire de l'OHD et de la VNI sur l'amélioration de la PaCO_2 et le recours à l'intubation (130). Ces deux études rapportent des résultats encourageant l'utilisation de l'OHD dans cette indication. L'essai français « HIGH-FLOW ACRF » a pour but de comparer l'impact de l'OHD avec l'oxygénothérapie conventionnelle sur la durée d'application de la VNI ou de la ventilation invasive chez 242

patients en exacerbation de BPCO, en comparant les journées sans support ventilatoire à 28 jours (131). Une autre perspective d'utilisation de l'OHD dans cette population est la nébulisation de bronchodilatateurs. Chez les patients ayant une bronchopathie obstructive réversible et sans exacerbation, Reminiac *et al.* ont montré un impact positif sur les paramètres spirométriques de la nébulisation de salbutamol à travers le circuit d'OHD, avec l'augmentation du volume expiré maximal par seconde (VEMS) (132). De même, nous conduisons une étude physiologique (OPTI-NEB) en cours de finalisation, qui a pour but d'évaluer la faisabilité et l'impact spirométrique de la nébulisation de salbutamol à travers le circuit d'OHD chez des patients en exacerbation sévère de BPCO admis en réanimation (NCT03449056). Ainsi, les études futures pourraient confirmer que l'OHD est un support d'oxygénation en association avec la VNI chez les patients en exacerbation de BPCO et qui permet également l'administration des bronchodilatateurs.

Dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, un seul essai randomisé contrôlé (étude 2 FLORALI) a montré le bénéfice de l'OHD (114). Cette étude a également rapporté l'effet délétère de la VNI dans cette indication, en suggérant le rôle des grands volumes courants générés sous VNI conduisant au phénomène de VILI (50, 119). A l'opposé, elle a mis en évidence pour la première fois la supériorité de l'OHD sur les autres techniques d'oxygénation en termes de mortalité et d'intubation (chez les patients les plus sévères). Cependant, l'essai HIGH, conduit chez 778 patients immunodéprimés avec une insuffisance respiratoire aiguë, comparant l'OHD et l'oxygénothérapie conventionnelle, n'a pas montré de différence en termes de mortalité, 36% dans les deux groupes, ou d'intubation, 39% versus 44%, respectivement dans les groupes OHD et oxygénothérapie conventionnelle (103). Ainsi, il existe des résultats contradictoires quant à la supériorité de l'OHD sur l'oxygénothérapie conventionnelle entre les patients immunocompétents et immunodéprimés, que ce soit en termes de mortalité ou de recours à l'intubation et ventilation invasive. Il n'est

donc pas possible à l'heure actuelle d'établir de recommandations pour ou contre l'utilisation de l'OHD dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. A contrario, les recommandations d'experts ne favorisent pas l'utilisation de la VNI dans cette indication (47). Ainsi, il reste à déterminer, par d'autres essais, laquelle des stratégies d'oxygénation de l'OHD ou de l'oxygénothérapie conventionnelle est réellement bénéfique dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou *de novo*. Le projet SOHO, "*Impact on mortality of an oxygenation strategy including Standard Oxygen versus High flow nasal cannula Oxygen therapy in patients with acute hypoxemic respiratory failure - a Prospective, Randomized Controlled Trial*", soumis au PHRC national 2019, a pour but de comparer ces deux techniques d'oxygénation chez un grand nombre de patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (sévère à modérée), en termes de mortalité (**annexe 5**). L'hypothèse est que l'OHD est supérieure à l'oxygénothérapie conventionnelle en termes de recours à l'intubation avec ventilation invasive et enfin de mortalité. La population de cette étude comporte des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg sous oxygénothérapie, correspondant à la population des patients à haut risque d'intubation dans l'étude FLORALI (article 2, (114)). La randomisation des patients est réalisée après stratification sur le statut immunodéprimé ou non, afin de répartir les patients immunodéprimés de manière équilibrée entre les groupes de traitement. Si l'étude est positive en montrant un effet bénéfique de l'OHD, elle permettra d'établir des recommandations pour définir l'OHD en tant que traitement de référence dans l'insuffisance respiratoire aiguë.

2. Optimisation de la procédure d'intubation

Actuellement, cinq études conduites en réanimation ont comparé la pré-oxygénation par OHD avec le ballon à oxygène et ont montré une efficacité équivalente (19, 88, 89) voire supérieure

(90, 133) de l'OHD chez les patients nécessitant une intubation au décours d'une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Trois études ont comparé la VNI à la pré-oxygénation au ballon (18, 100) ou OHD (article 4 (125)) dans cette indication, et ont rapporté une supériorité de la VNI sur les autres dispositifs en diminuant la survenue d'épisodes d'hypoxémie sévère. Ainsi l'application d'une pression positive (pression inspiratoire et PEP) par l'intermédiaire d'une VNI semble être une méthode de pré-oxygénation efficace, particulièrement chez les patients hypoxémiques, et sécuritaire sans augmenter le risque de distension gastrique, d'inhalation, de pneumonie (100, 125).

Deux autres études ont évalué l'intérêt d'ajouter une oxygénation apnéique réalisée après la pré-oxygénation, selon deux procédés : l'oxygénation apnéique par OHD (134) et par application d'une pression positive (80). Dans la première étude, conduite chez 49 patients, l'application de la VNI au cours de la pré-oxygénation suivie d'une oxygénation apnéique par OHD comparativement à la VNI seulement pendant la pré-oxygénation, a montré une amélioration la SpO_2 au cours de la procédure d'intubation (134). Le deuxième travail, un essai multicentrique conduit chez 401 patients, a montré la supériorité d'une pré-oxygénation au ballon d'oxygène associée à une oxygénation apnéique par pression positive pendant la phase apnéique (15 cycles manuels par minute et PEP à 5 à 10 cm H_2O), sur la pré-oxygénation au ballon seule. La SpO_2 était plus haute dans le groupe oxygénation apnéique par pression positive, et la fréquence des épisodes d'hypoxémie sévère ($SpO_2 < 80\%$) était plus basse pendant la procédure d'intubation (80).

Les études réalisées dans ce travail ont montré que l'oxygénation délivrée par la VNI était supérieure à celle apportée par l'OHD : au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (articles 1 et 2 (113, 114)) et au cours de la procédure d'intubation des patients avec une hypoxémie modérée à sévère (article 4 (125)). Ceci suggère qu'une oxygénation

apnéique par pression positive via la VNI pourrait être plus efficace que par OHD. Ainsi, il semble qu'une stratégie associant une pression positive via la VNI pendant la pré-oxygénation et pendant la phase apnéique soit à privilégier au cours de la procédure d'intubation. La VNI devrait alors être réglée en mode contrôlé, par exemple en pression contrôlée avec un niveau de pression inspiratoire ajusté pour obtenir un volume courant entre 6 et 8 ml/kg de poids théorique, une PEP à 5 cm H₂O et une fréquence minimale à 15 cycles/min afin de maintenir une ventilation pendant la phase d'hypopnée-apnée. Des études sont nécessaires pour confirmer la supériorité d'une telle stratégie utilisant la pression positive pendant la phase d'hypopnée-apnée sur une oxygénation apnéique par OHD.

VII. CONCLUSION

Les patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou *de novo* semblent avoir un meilleur pronostic après un traitement de première ligne par OHD en termes de mortalité et d'intubation comparativement aux autres techniques d'oxygénation actuellement disponibles. A contrario, la VNI semble délétère dans cette indication, en raison des grands volumes courants générés au cours des efforts inspiratoires des patients, potentiellement responsables de VILI. Cependant, la VNI garde une place dans cette population au cours de la pré-oxygénation avant ventilation invasive, pour sécuriser la procédure d'intubation et diminuer le risque de survenue d'hypoxémie sévère. D'autres essais randomisés seront nécessaires pour confirmer la supériorité de l'OHD sur l'oxygénothérapie conventionnelle dans le traitement de première ligne de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique ou *de novo* et pour évaluer d'autres modes d'application de la VNI au cours de la procédure d'intubation.

VIII. REFERENCES

1. Fulmer JD, Snider GL. American college of chest physicians (accp)--national heart, lung, and blood institute (nhlbi) conference on oxygen therapy. *Archives of internal medicine* 1984;144:1645-1655.
2. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *The European respiratory journal Supplement* 2003;47:3s-14s.
3. Ferguson N, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky A, Vincent J, Rubenfeld G, Thompson B, Ranieri V. The berlin definition of ards: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive care medicine* 2012;38:1573-1582.
4. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, Forel JM, Guerin C, Jaber S, Mekontso-Dessap A, Mercat A, Richard JC, Roux D, Vieillard-Baron A, Faure H. Formal guidelines: Management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9:69.
5. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:1585-1591.
6. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995;107:761-768.
7. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, Kreit JW, Sciurba FC, Stiller RA, Sanders MH. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:807-813.
8. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168:1438-1444.
9. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guerin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *Jama* 2000;284:2352-2360.
10. Antonelli M, Conti G, Bui M, Costa MG, Lappa A, Rocco M, Gasparetto A, Meduri GU. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: A randomized trial. *Jama* 2000;283:235-241.
11. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2001;344:481-487.
12. Cohen CA, Zigelbaum G, Gross D, Roussos C, Macklem PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *The American journal of medicine* 1982;73:308-316.
13. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *Jama* 2000;284:2361-2367.
14. Guerin C, Girard R, Chemorin C, De Varax R, Fournier G. Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single icu. *Intensive care medicine* 1997;23:1024-1032.
15. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, Calvet Y, Capdevila X, Mahamat A, Eledjam JJ. Clinical practice and risk factors for immediate complications of

- endotracheal intubation in the intensive care unit: A prospective, multiple-center study. *Critical care medicine* 2006;34:2355-2361.
16. Mort TC. The incidence and risk factors for cardiac arrest during emergency tracheal intubation: A justification for incorporating the asa guidelines in the remote location. *Journal of clinical anesthesia* 2004;16:508-516.
 17. Jaber S, Jung B, Corne P, Sebbane M, Muller L, Chanques G, Verzilli D, Jonquet O, Eledjam JJ, Lefrant JY. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: A prospective, multiple-center study. *Intensive care medicine* 2010;36:248-255.
 18. Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, Chanques G, Vincent F, Courouble P, Cohen Y, Eledjam JJ, Adnet F, Jaber S. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;174:171-177.
 19. Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egreteau PY, Asehnoune K, Mercat A, Reignier J, Jaber S, Prat G, Roquilly A, Brule N, Villers D, Bretonniere C, Guitton C. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: A randomized controlled clinical trial. *Intensive care medicine* 2015;41:1538-1548.
 20. West JB. Physiopathologie respiratoire. *édition Pradel* 1995;8:157-171.
 21. Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: The radiologist's perspective. *Diagnostic and interventional imaging* 2012;93:431-440.
 22. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errazuriz P, Martin-Pellicer A, Lorente JA, Frutos-Vivar F. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:395-401.
 23. Thille AW, Penuelas O, Lorente JA, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA, Panizo J, Esteban A, Frutos-Vivar F. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective analysis of clinical autopsies. *Critical care (London, England)* 2017;21:254.
 24. Onimaru H, Homma I. Point:Counterpoint: The parafacial respiratory group (pfrg)/pre-botzinger complex (prebotc) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. Point: The pfrg is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2006;100:2094-2095.
 25. Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on mount everest. *The New England journal of medicine* 2009;360:140-149.
 26. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985;63:598-607.
 27. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, Mojoli F, Chiumello D, Piquilloud L, Grasso S, Jubran A, Laghi F, Magder S, Pesenti A, Loring S, Gattinoni L, Talmor D, Blanch L, Amato M, Chen L, Brochard L, Mancebo J. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: Meaning, usefulness and perspectives. *Intensive care medicine* 2016;42:1360-1373.
 28. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, Pelosi P, Talmor D, Grasso S, Chiumello D, Guerin C, Patroniti N, Ranieri VM, Gattinoni L, Nava S, Terragni PP, Pesenti A, Tobin M, Mancebo J, Brochard L. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;189:520-531.
 29. Kent BS. Light-weight oxygen mask of plastic material. *Lancet (London, England)* 1946;2:380.
 30. Campbell EJ. A method of controlled oxygen administration which reduces the risk of carbon-dioxide retention. *Lancet (London, England)* 1960;2:12-14.

31. Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 2008;63:938-940.
32. Williams R, Rankin N, Smith T, Galler D, Seakins P. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Critical care medicine* 1996;24:1920-1929.
33. Ricard JD, Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: Do we need some and how much? *Intensive care medicine* 2009;35:963-965.
34. Miyamoto K, Nishimura M. Nasal dryness discomfort in individuals receiving dry oxygen via nasal cannula. *Respiratory care* 2008;53:503-504.
35. Poiroux L, Piquilloud L, Seegers V, Le Roy C, Colonval K, Agasse C, Zinzoni V, Hodebert V, Cambonie A, Saletes J, Bourgeon I, Beloncle F, Mercat A. Effect on comfort of administering bubble-humidified or dry oxygen: The oxyrea non-inferiority randomized study. *Annals of intensive care* 2018;8:126.
36. Chanques G, Constantin JM, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, Lefrant JY, Jaber S. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2009;35:996-1003.
37. Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, Lockhart A, Regnard J. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *The European respiratory journal* 1988;1:852-855.
38. Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, Jammes Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 1996;81:1739-1743.
39. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Clergue C, Aboab J, Rabbat A, Eon B, Guerin C, Georges H, Zuber B, Dellamonica J, Das V, Cousson J, Perez D, Brochard L, Azoulay E. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: Trends over 15 years in francophone countries. *Intensive care medicine* 2016;42:82-92.
40. Brochard L, Harf A, Lorino H, Lemaire F. Inspiratory pressure support prevents diaphragmatic fatigue during weaning from mechanical ventilation. *The American review of respiratory disease* 1989;139:513-521.
41. Lenique F, Habis M, Lofaso F, Dubois-Randé JL, Harf A, Brochard L. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:500-505.
42. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:1112-1118.
43. Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, van Hees HW, Brochard LJ, Sinderby CA, van der Hoeven JG, Heunks LM. Partial neuromuscular blockade during partial ventilatory support in sedated patients with high tidal volumes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:1033-1042.
44. Poulton EM. Relative nocturnal polyuria as a factor in enuresis. *Lancet (London, England)* 1952;2:906-907.
45. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *The New England journal of medicine* 1991;325:1825-1830.
46. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (cpap or bilevel nppv) for cardiogenic pulmonary oedema. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;5:CD005351.
47. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof

- SMOTTF. Official ers/ats clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *The European respiratory journal* 2017;50.
48. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 1995;333:817-822.
 49. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *The New England journal of medicine* 2013;369:2126-2136.
 50. Carteaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Schortgen F, Brochard L, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: Role of tidal volume. *Critical care medicine* 2016;44:282-290.
 51. Shoemaker MT, Pierce MR, Yoder BA, DiGeronimo RJ. High flow nasal cannula versus nasal cpap for neonatal respiratory disease: A retrospective study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2007;27:85-91.
 52. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respiratory care* 2010;55:408-413.
 53. Lomholt N. Continuous controlled humidification of inspired air. *Lancet (London, England)* 1968;2:1214-1216.
 54. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *British journal of anaesthesia* 2009;103:886-890.
 55. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *British journal of anaesthesia* 2011;107:998-1004.
 56. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:1207-1215.
 57. Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respiratory care* 2015;60:1369-1376.
 58. Moller W, Celik G, Feng S, Bartenstein P, Meyer G, Oliver E, Schmid O, Tatkov S. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2015;118:1525-1532.
 59. Moller W, Feng S, Domanski U, Franke KJ, Celik G, Bartenstein P, Becker S, Meyer G, Schmid O, Eickelberg O, Tatkov S, Nilius G. Nasal high flow reduces dead space. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2017;122:191-197.
 60. Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from acute respiratory failure. *Critical care medicine* 2017;45:1981-1988.
 61. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: Effects of increasing flow rates. *Intensive care medicine* 2017;43:1453-1463.
 62. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 1998;339:429-435.
 63. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:1799-1806.
 64. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: Results of a randomized clinical trial. *Chest* 1998;113:1339-1346.
 65. Hypoxemia in the icu: Prevalence, treatment, and outcome. *Annals of intensive care* 2018;8:82.

66. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, Pyon KH. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2006;26:476-480.
67. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: A prospective pilot study. *Intensive care medicine* 2011;37:1780-1786.
68. Roux D, Reignier J, Thiery G, Boyer A, Hayon J, Souweine B, Papazian L, Mercat A, Bernardin G, Combes A, Chiche JD, Diehl JL, du Cheyron D, L'Her E, Perrotin D, Schneider F, Thuong M, Wolff M, Zeni F, Dreyfuss D, Ricard JD. Acquiring procedural skills in icus: A prospective multicenter study*. *Critical care medicine* 2014;42:886-895.
69. Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. *The Journal of emergency medicine* 2011;40:661-667.
70. Simpson GD, Ross MJ, McKeown DW, Ray DC. Tracheal intubation in the critically ill: A multi-centre national study of practice and complications. *British journal of anaesthesia* 2012;108:792-799.
71. Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive care medicine* 2008;34:1835-1842.
72. Davis DP, Hwang JQ, Dunford JV. Rate of decline in oxygen saturation at various pulse oximetry values with prehospital rapid sequence intubation. *Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors* 2008;12:46-51.
73. Mort TC. Emergency tracheal intubation: Complications associated with repeated laryngoscopic attempts. *Anesthesia and analgesia* 2004;99:607-613, table of contents.
74. De Jong A, Rolle A, Molinari N, Paugam-Burtz C, Constantin JM, Lefrant JY, Asehnoune K, Jung B, Futier E, Chanques G, Azoulay E, Jaber S. Cardiac arrest and mortality related to intubation procedure in critically ill adult patients: A multicenter cohort study. *Critical care medicine* 2018;46:532-539.
75. Preoxygenation: Physiology and practice. *Lancet (London, England)* 1992;339:31-32.
76. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Annals of emergency medicine* 2012;59:165-175 e161.
77. Higgs A, McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, Cook TM. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *British journal of anaesthesia* 2018;120:323-352.
78. Mort TC. Preoxygenation in critically ill patients requiring emergency tracheal intubation. *Critical care medicine* 2005;33:2672-2675.
79. Mort TC, Waberski BH, Clive J. Extending the preoxygenation period from 4 to 8 mins in critically ill patients undergoing emergency intubation. *Critical care medicine* 2009;37:68-71.
80. Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, Brown RM, Zouk AN, Gulati S, Heideman BE, Lester MG, Toporek AH, Bentov I, Self WH, Rice TW, Semler MW. Bag-mask ventilation during tracheal intubation of critically ill adults. *The New England journal of medicine* 2019;380:811-821.
81. Quintard H, L'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin JM, De Jong A, Diemunsch P, Fesseau R, Freynet A, Girault C, Guitton C, Hamonic Y, Maury E, Mekontso-Dessap A, Michel F, Nolent P, Perbet S, Prat G, Roquilly A, Tazarourte K, Terzi N, Thille AW, Alves M, Gayat E, Donetti L. Intubation and extubation of the icu patient. *Anaesthesia, critical care & pain medicine* 2017;36:327-341.
82. Besnier E, Hobeika S, S NS, Lambiotte F, Du Cheyron D, Sauneuf B, Misset B, Tamion F, Schnell G, Richecoeur J, Maizel J, Girault C. High-flow nasal cannula therapy: Clinical practice in intensive care units. *Annals of intensive care* 2019;9:98.

83. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, Galia F, Futier E, Constantin JM, Jaber S. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: A clinical physiological cross-over study. *Minerva anesthesiologica* 2013;79:1344-1355.
84. Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apneic oxygenation in man. *Anesthesiology* 1959;20:789-798.
85. Ramachandran SK, Cosnowski A, Shanks A, Turner CR. Apneic oxygenation during prolonged laryngoscopy in obese patients: A randomized, controlled trial of nasal oxygen administration. *Journal of clinical anesthesia* 2010;22:164-168.
86. Taha SK, Siddik-Sayyid SM, El-Khatib MF, Dagher CM, Hakki MA, Baraka AS. Nasopharyngeal oxygen insufflation following pre-oxygenation using the four deep breath technique. *Anaesthesia* 2006;61:427-430.
87. Teller LE, Alexander CM, Frumin MJ, Gross JB. Pharyngeal insufflation of oxygen prevents arterial desaturation during apnea. *Anesthesiology* 1988;69:980-982.
88. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, Matthews DT, Norman BC, Assad TR, Keriwala RD, Ferrell BA, Noto MJ, McKown AC, Kocurek EG, Warren MA, Huerta LE, Rice TW. Randomized trial of apneic oxygenation during endotracheal intubation of the critically ill. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193:273-280.
89. Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-flow nasal cannula versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in subjects with hypoxemic respiratory failure. *Respiratory care* 2016;61:1160-1167.
90. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, Colin G, Maamar A, Jean-Michel V, Mahe PJ, Landais M, Brule N, Bretonniere C, Zambon O, Vourc'h M. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: A randomized clinical trial. *Intensive care medicine* 2019.
91. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F, Cide D, Goldwasser R, Soto L, Bugedo G, Rodrigo C, Pimentel J, Raimondi G, Tobin MJ. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1450-1458.
92. Thille AW, Richard J-CM, Brochard L. The decision to extubate in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:1294-1302.
93. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive care medicine* 2006;32:1756-1765.
94. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoret C, Beltrame F, Pennisi MA, Arcangeli A, Proietti R, Passariello M, Meduri GU. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive care medicine* 2001;27:1718-1728.
95. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Cordoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Critical care (London, England)* 2013;17:R269.
96. Gaudry S, Messika J, Ricard JD, Guillo S, Pasquet B, Dubief E, Boukertouta T, Dreyfuss D, Tubach F. Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients: A systematic review. *Annals of intensive care* 2017;7:28.
97. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M, Torres A. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive care medicine* 2012;38:458-466.
98. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:646-655.
99. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A,

- Investigators AS. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2010;363:1107-1116.
100. Baillard C, Prat G, Jung B, Futier E, Lefrant JY, Vincent F, Hamdi A, Vicaut E, Jaber S. Effect of preoxygenation using non-invasive ventilation before intubation on subsequent organ failures in hypoxaemic patients: A randomised clinical trial. *British journal of anaesthesia* 2018;120:361-367.
 101. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England journal of medicine* 2007;357:2189-2194.
 102. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: Importance, indications, and interpretation. *Lancet (London, England)* 2005;365:176-186.
 103. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pene F, Kontar L, Bruneel F, Klouche K, Barbier F, Reignier J, Berrahil-Meksen L, Louis G, Constantin JM, Mayaux J, Wallet F, Kouatchet A, Peigne V, Theodose I, Perez P, Girault C, Jaber S, Oziel J, Nyunga M, Terzi N, Bouadma L, Lebert C, Lautrette A, Bige N, Raphalen JH, Papazian L, Darmon M, Chevret S, Demoule A. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: The high randomized clinical trial. *Jama* 2018.
 104. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pene F, Argaud L, Mayaux J, Guitton C, Rabbat A, Girault C, Kouatchet A, Vincent F, Bruneel F, Nyunga M, Seguin A, Klouche K, Colin G, Kontar L, Perez P, Meert AP, Benoit DD, Papazian L, Demoule A, Chevret S, Azoulay E. High-flow nasal cannula oxygenation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: A groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *Critical care medicine* 2017;45:e274-e280.
 105. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Theodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reignier J, Papazian L, Mehziari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E. Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *Jama* 2015;314:1711-1719.
 106. Frat JP, Coudroy R, Thille AW. High-flow oxygen therapy for respiratory failure in immunocompromised patients. *Jama* 2019;321:1826-1827.
 107. Frat JP, Coudroy R, Thille AW. Noninvasive ventilation and outcomes among immunocompromised patients. *Jama* 2016;315:1901-1902.
 108. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive care medicine* 2017;43:250-252.
 109. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:438-442.
 110. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: High transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Critical care medicine* 2012;40:1578-1585.
 111. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Critical care medicine* 2013;41:536-545.
 112. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: An experimental animal study. *Intensive care medicine* 1988;15:8-14.
 113. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, Coudroy R, Petitpas F, Robert R, Thille AW, Girault C. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: An observational pilot study. *Respiratory care* 2015;60:170-178.

114. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2015;372:2185-2196.
115. Jones PG, Kamona S, Doran O, Sawtell F, Wilsher M. Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: The hot-er study. *Respiratory care* 2016;61:291-299.
116. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, Montini L, De Gaetano A, Navalesi P, Antonelli M. Nasal high-flow versus venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;190:282-288.
117. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, Praphruekit N, Chaisirin W, Chakorn T, Permpikul C, Thiravit P, Nakornchai T. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in emergency department patients with cardiogenic pulmonary edema: A randomized controlled trial. *Annals of emergency medicine* 2017;70:465-472 e462.
118. Mace J, Marjanovic N, Faranpour F, Mimoz O, Frerebeau M, Violeau M, Bourry PA, Guenezan J, Thille AW, Frat JP. Early high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure in the ed: A before-after study. *The American journal of emergency medicine* 2019.
119. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Razazi K, Lascarrou JB, Devaquet J, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Fartoukh M, Nseir S, Mercat A, Brochard L, Robert R, Thille AW. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Critical care medicine* 2018;46:208-215.
120. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Robert R, Thille AW. Tidal volume and non-invasive ventilation failure - authors' reply. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4:e52.
121. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, frc, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *The American review of respiratory disease* 1993;148:1194-1203.
122. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *The New England journal of medicine* 2000;342:1301-1308.
123. Bellani G, Grasselli G, Teggie-Droghi M, Mauri T, Coppadoro A, Brochard L, Pesenti A. Do spontaneous and mechanical breathing have similar effects on average transpulmonary and alveolar pressure? A clinical crossover study. *Critical care (London, England)* 2016;20:142.
124. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:2435-2441.
125. Frat JP, Ricard JD, Quenot JP, Pichon N, Demoule A, Forel JM, Mira JP, Coudroy R, Berquier G, Voisin B, Colin G, Pons B, Danin PE, Devaquet J, Prat G, Clere-Jehl R, Petitpas F, Vivier E, Razazi K, Nay MA, Souday V, Dellamonica J, Argaud L, Ehrmann S, Gibelin A, Girault C, Andreu P, Vignon P, Dangers L, Ragot S, Thille AW. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: A randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2019;7:303-312.
126. Kritek PA, Luks AM. Preventing dogma from driving practice. *The New England journal of medicine* 2019;380:870-871.

127. Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M, Bottone D, Calderini E, Navalesi P, Nava S. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic copd. *Thorax* 2017;72:373-375.
128. Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T, Volta CA, Trerotoli P, Pierucci P, Staffieri F, Bruno F, Camporota L, Grasso S. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Critical care (London, England)* 2018;22:180.
129. Kim ES, Lee H, Kim SJ, Park J, Lee YJ, Park JS, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Cho YJ. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *Journal of thoracic disease* 2018;10:882-888.
130. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, Yong SJ, Choi EH, Lee WY. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *The clinical respiratory journal* 2018;12:2046-2056.
131. Ricard JD, Dib F, Esposito-Farese M, Messika J, Girault C. Comparison of high flow nasal cannula oxygen and conventional oxygen therapy on ventilatory support duration during acute-on-chronic respiratory failure: Study protocol of a multicentre, randomised, controlled trial. The 'high-flow acrf' study. *BMJ open* 2018;8:e022983.
132. Reminiac F, Vecellio L, Bodet-Contentin L, Gissot V, Le Pennec D, Salmon Gandonniere C, Cabrera M, Dequin PF, Plantier L, Ehrmann S. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: A randomized cross-over study. *Annals of intensive care* 2018;8:128.
133. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, Labbe V, Dufour N, Jean-Baptiste S, Bedet A, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia*. *Critical care medicine* 2015;43:574-583.
134. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, Mahul M, Delay JM, Belafia F, Chanques G, Molinari N, De Jong A. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: The single-centre, blinded, randomised controlled optiniv trial. *Intensive care medicine* 2016;42:1877-1887.

IX. ANNEXES

ANNEXE 1 80

Etude OVALI : « Évaluation de faisabilité et impact clinique de l'application d'une stratégie d'oxygénation associant la ventilation non-invasive et l'oxygénothérapie à haut débit dans l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »

ANNEXE 2 88

Essai FLORALI : « Comparaison de l'oxygénothérapie conventionnelle, de l'oxygénothérapie à haut débit nasal et de la ventilation non-invasive dans la prise en charge des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »

ANNEXE 3 101

Analyse post-hoc : « Détermination des facteurs de risque associés à l'intubation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique traités par des stratégies d'oxygénation non-invasive. »

ANNEXE 4 109

Essai FLROALI-2 : « Comparaison de la ventilation non-invasive et de l'oxygénothérapie à haut débit nasal avec oxygénation apnéique avant intubation au cours de pré-oxygénation des patients avec une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. »

ANNEXE 5 121

Lettre d'intention retenue du projet SOHO à l'appel d'offre PHRC national 2019 : « Impact on mortality of an oxygenation strategy including Standard Oxygen versus High flow nasal cannula Oxygen therapy in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a Prospective, Randomized Controlled Trial. »

Sequential Application of Oxygen Therapy Via High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure: An Observational Pilot Study

Jean-Pierre Frat MD, Benjamin Brugiere MD, Stéphanie Ragot PharmD PhD,
Delphine Chatellier MD, Anne Veinstein MD, Véronique Goudet MD,
Rémi Coudroy MD, Franck Petitpas MD, René Robert MD PhD,
Arnaud W Thille MD PhD, and Christophe Girault MD PhD

BACKGROUND: The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of humidified oxygen via high-flow nasal cannula (HFNC) alternating with noninvasive ventilation (NIV) in acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). **METHODS:** We performed a prospective observational study in a 12-bed ICU of a university hospital. All subjects with a P_{aO_2}/F_{IO_2} of ≤ 300 mm Hg with standard mask oxygen and a breathing frequency of > 30 breaths/min or signs of respiratory distress were included and treated with HFNC first and then NIV. Ventilatory parameters, blood gases, and tolerance were recorded during 2 consecutive sessions of NIV and HFNC. Outcome was assessed after continuation of this noninvasive strategy. **RESULTS:** Twenty-eight subjects with AHRF were studied, including 23 (82%) with ARDS. Compared with standard oxygen therapy, P_{aO_2} significantly increased from 83 (68–97) mm Hg to 108 (83–140) mm Hg using HFNC and to 125 (97–200) mm Hg using NIV ($P < .01$), whereas breathing frequency significantly decreased. HFNC was significantly better tolerated than NIV, with a lower score on the visual analog scale. The non-intubated subjects received HFNC for 75 (27–127) h and NIV for 23 (8–31) h. Intubation was required in 10 of 28 subjects (36%), including 8 of 23 subjects with ARDS (35%). After HFNC initiation, a breathing frequency of ≥ 30 breaths/min was an early factor associated with intubation. **CONCLUSIONS:** HFNC was better tolerated than NIV and allowed for significant improvement in oxygenation and tachypnea compared with standard oxygen therapy in subjects with AHRF, a large majority of whom had ARDS. Thus, HFNC may be used between NIV sessions to avoid marked impairment of oxygenation. *Key words:* acute respiratory failure; acute respiratory distress syndrome (ARDS); noninvasive ventilation; nasal high-flow oxygen therapy; intensive care unit (ICU). [Respir Care 2015;60(2):1–. © 2015 Daedalus Enterprises]

Introduction

The use of noninvasive ventilation (NIV) as first-line ventilatory support is well established in patients with a

severe exacerbation of COPD^{1,2} and cardiogenic pulmonary edema.³ By contrast, conflicting results exist regarding its use in patients with de novo acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). Indeed, NIV is more likely to fail in hypoxemic patients,⁴ and the rate of intubation could reach 60% in unselected patients admitted to ICUs for

Drs Frat, Brugiere, Chatellier, Veinstein, Goudet, Coudroy, Robert, and Thille are affiliated with the Réanimation Médicale, and Dr Petitpas is affiliated with the Département d'Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France. Drs Frat, Ragot, Robert, and Thille are affiliated with the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CIC-1402, Université de Poitiers, Poitiers, France. Dr Girault is affiliated with the Medical Intensive Care Department, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Charles Nicolle University

Hospital, Rouen, France and UPRES EA 3830-IRIB, Rouen University, Rouen, France.

Dr Frat has disclosed a relationship with Fisher & Paykel Healthcare, which provided some of the material support for this study. The other authors have disclosed no conflicts of interest.

AHRF.^{5,6} Despite these concerns, surveys show that NIV is initiated as first-line ventilatory support in 20–30% of subjects with AHRF.^{4,6} NIV has even been used in patients with ARDS.^{7,8} However, these patients required prolonged NIV sessions, and poor tolerance to NIV was the reason for intubation in 5–25% of the cases in hypoxemic patients.^{7,9–11} In a prospective cohort study, poor tolerance was independently associated with an increased risk of intubation.⁴ In case of discomfort, the switch from NIV to standard oxygen therapy could lead to oxygenation impairment and subsequently to endotracheal intubation.

Humidified oxygen therapy via high-flow nasal cannula (HFNC) is a recently available technique delivering a high flow of heated and humidified oxygen through simple nasal prongs. It has been shown that HFNC can help generate low levels of CPAP due to the high flow of fresh gas,¹² improve comfort and oxygenation, and attenuate signs of respiratory distress compared with standard oxygen therapy.^{13,14} Therefore, HFNC coupled to NIV could be a way to limit prolonged NIV sessions by maintaining adequate oxygenation between them. The aim of our study was to assess comfort, ventilatory parameters, and oxygenation in subjects with AHRF treated consecutively with HFNC and NIV.

Methods

We conducted a prospective observational pilot study in a 12-bed medical ICU at the University Hospital of Poitiers in France between January 2010 and February 2011. The study protocol was approved by the local research ethics committee of the Jean Bernard University Hospital in Poitiers.

Subjects

All subjects with de novo AHRF were included if they met both of the following criteria: (1) a breathing frequency of > 30 breaths/min or clinical signs of respiratory distress, (2) a P_{aO_2}/F_{IO_2} of ≤ 300 mm Hg after spontaneously breathing oxygen at 15 L/min for > 15 min through a non-rebreathing face mask (Hudson RCI/Teleflex Medical, High Wycombe, United Kingdom). Baseline-delivered F_{IO_2} was measured with a portable oxygen analyzer (MX300, Teledyne Analytical Instruments, City of Industry, California), inserted in a conventional face mask delivering oxygen therapy during spontaneous breathing.

Correspondence: Jean-Pierre Frat MD, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers Cedex, France. E-mail: jean-pierre.frat@chu-poitiers.fr.

DOI: 10.4187/respcare.03075

QUICK LOOK

Current knowledge

Heated and humidified high-flow oxygen via nasal cannula improves oxygenation by meeting patient inspiratory flow demand and providing a small positive airway pressure. Minute ventilation requirements are also reduced by washout of the upper airway anatomic dead space.

What this paper contributes to our knowledge

In a small group of subjects with acute hypoxemic respiratory failure, heated and humidified high-flow oxygen by nasal cannula and noninvasive ventilation (NIV) were superior to standard oxygen therapy with respect to oxygenation and ventilatory requirement. High-flow nasal oxygen was better tolerated than NIV with better subject-reported comfort. One-third of all subjects required intubation.

We excluded subjects who had underlying chronic respiratory disease, cardiogenic pulmonary edema, or apnea; subjects with altered consciousness defined by a Glasgow coma score of ≤ 12 points or hemodynamic instability defined by systolic arterial blood pressure < 90 mm Hg, mean arterial blood pressure < 65 mm Hg, or vasopressor use; and subjects who needed immediate endotracheal intubation. Subjects who met inclusion criteria were consequently included and treated by HFNC followed by NIV.

Adjustments of NIV and HFNC

After inclusion, subjects were treated successively first with a 2-h session of HFNC and then with a 1-h session of NIV. Sequential application of these 2 treatments was repeated to deliver 16 h of HFNC and 8 h of NIV per d (Fig. 1).

The HFNC device (Optiflow, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) includes an air-oxygen blender, which allows the accurate adjustment of F_{IO_2} between 0.21 and 1.0 and delivery of gas flow up to 70 L/min through a heated humidifier (MR850, Fisher & Paykel Healthcare). The gas mixture was routed through a circuit to the subject at a temperature of 37°C and an absolute humidity of 44 mg/L via large-bore bi-nasal prongs. HFNC was initially administered at a gas flow of 50 L/min and a F_{IO_2} of 1.0. F_{IO_2} was adjusted to maintain an S_{pO_2} of > 92%. Blood gases were measured within 1 h after HFNC initiation.

NIV was delivered to the subject in a semirecumbent position with a full-face mask (Fisher & Paykel Health-

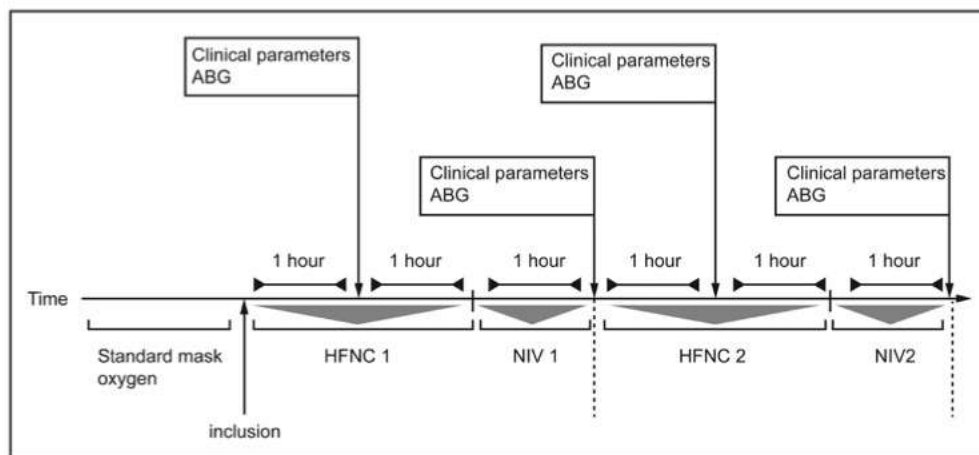


Fig. 1. Design of the study. After inclusion, subjects were treated successively first with a 2-h session of oxygen via high-flow nasal cannula (HFNC) and then with a 1-h session of noninvasive ventilation (NIV). Sequential application of these 2 treatments was repeated to deliver 16 h of HFNC and 8 h of NIV per d. Respiratory parameters, ventilatory settings, tolerance, F_{IO_2} , and arterial blood gases (ABG) were recorded at baseline during spontaneous ventilation with a conventional face mask and 1 h after initiation of HFNC and NIV. These variables were recorded again during the second session of HFNC and NIV.

care) connected to an ICU ventilator with a dedicated NIV mode (Evita XL, Evita 4, or Evita 2 dura, Dräger, Lübeck, Germany) equipped with a heated humidifier (MR850, Fisher & Paykel Healthcare). Subjects were ventilated by NIV with a pressure support level targeting an expired tidal volume of 6–8 mL/kg and a breathing frequency of < 30 breaths/min. F_{IO_2} was adjusted to maintain S_{pO_2} at > 92% with PEEP of at least 4 cm H_2O .

Data Collection

Subjects' characteristics, including etiology of acute respiratory failure, clinical criteria for ARDS, and severity score, were prospectively recorded. The severity of ARDS was stratified using the recent Berlin definition,¹⁵ according to the value of oxygenation recorded within the first hour after NIV initiation, and classified as mild ($201 \leq P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 300$ mm Hg), moderate ($101 \leq P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 200$ mm Hg), or severe ($P_{aO_2}/F_{IO_2} \leq 100$ mm Hg). Respiratory parameters, ventilatory settings, tolerance, F_{IO_2} , and blood gases were recorded at baseline during spontaneous ventilation with a conventional face mask and 1 h after initiation of HFNC and NIV. Tolerance was measured using an unmarked 100-mm visual analog scale that had ends marked with "no constraint" and "intolerable." All these variables were recorded 1 h after initiation of the second session of HFNC and NIV. The noninvasive strategy using NIV and HFNC between NIV sessions was

continued until regression of respiratory distress or intubation occurred.

The following criteria were used for endotracheal intubation: loss of consciousness or psychomotor agitation hindering nursing care; persistent hypotension (defined by systolic arterial blood pressure < 90 mm Hg or mean arterial blood pressure < 65 mm Hg) despite fluid resuscitation or need for vasopressors; or 2 of the following criteria: evident worsening of respiratory distress, breathing frequency of > 40 breaths/min, abundant secretions, S_{pO_2} remaining below 92% despite an F_{IO_2} of 1.0, or pH < 7.35. NIV failure was defined by the need for endotracheal intubation.

Statistical Analysis

All data are expressed as mean $\pm$ SD or as median and interquartile ranges (25th and 75th percentiles), and dichotomous variables are reported as number (percentage). Given the small sample of subjects, we used non-parametric tests. Qualitative data were compared using the Fisher exact test, and quantitative data were compared by one-way analysis of variance (Friedman test) for repeated measures or using the Wilcoxon signed-rank test. $P < .05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

A receiver operating characteristic curve was plotted to determine the threshold value of breathing frequency at

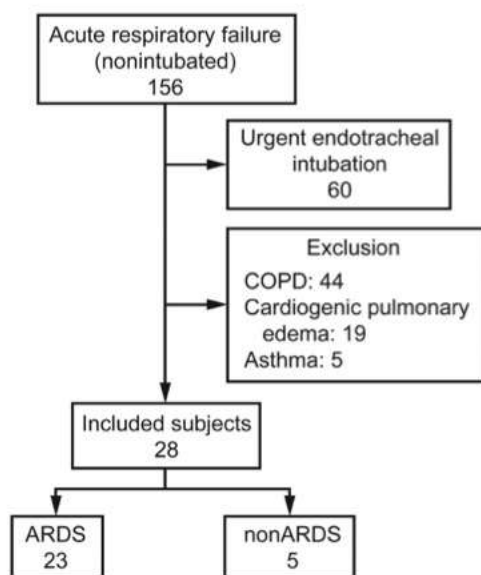


Fig. 2. Flow chart of the study.

the end of the first HFNC period, which provided a prediction of intubation with the best sensitivity and specificity.

Results

After exclusion of subjects who required immediate endotracheal intubation and those with chronic pulmonary disease or cardiogenic pulmonary edema, 28 of 156 subjects admitted in our ICU for respiratory distress were included (Fig. 2). Among them, 23 (82%) met clinical criteria for ARDS, with a P_{aO_2}/F_{IO_2} median at NIV initiation of 169 (169–216). Eight subjects were classified as mild ARDS, 14 subjects as moderate ARDS, and one subject as severe ARDS. The characteristics of the subjects at inclusion are shown in Table 1.

At inclusion, median F_{IO_2} measured through the non-rebreathing face mask was 0.63 (0.62–0.63) using an oxygen flow of 15 (15–15) L/min. Ventilatory settings adjusted during NIV were a pressure support level of 13 (12–15) cm H₂O, PEEP of 4 (4–5) cm H₂O, and F_{IO_2} of 0.9 (0.6–1.0). During HFNC, F_{IO_2} was 1.0 (0.9–1.0), and fresh gas flow was 50 (50–50) L/min.

Comparison of Clinical Parameters and Oxygenation During Standard Oxygen Therapy, HFNC, and NIV

P_{aO_2} increased in 20 of 28 subjects after initiation of HFNC and was significantly higher during HFNC and

Table 1. Subjects' Characteristics

Variables	Values
Age, median (IQR), y	61 (49–68)
Males/females, n (%)	20/28 (71)
BMI, median (IQR), kg/m ²	26 (23–31)
Immunosuppression, n (%) [*]	10 (36)
Etiology of AHRF, n/n total (%)	
Community-acquired pneumonia	13/28 (46)
Hospital-acquired pneumonia	5/28 (18)
Postoperative respiratory failure	3/28 (11)
Other [†]	7 (25)
At admission, median (IQR), points	
SAPS II	36 (27–41)
Glasgow coma scale	15 (15–15)
Breathing frequency, breaths/min	31 (27–37)
P_{aO_2} , mm Hg	83 (68–97)
F_{IO_2} , measured	0.63 (0.62–0.63)
Ventilatory settings and arterial blood gas at 1 h of NIV initiation, median (IQR)	
Pressure support, cm H ₂ O	13 (12–15)
PEEP, cm H ₂ O	4 (4–5)
F_{IO_2}	0.7 (0.6–1.0)
P_{aO_2}/F_{IO_2}	192 (158–251)
P_{aCO_2} , mm Hg	40 (33–48)
pH	7.43 (7.37–7.47)

^{*} Immunosuppression included hematologic malignancy (n = 5), immunosuppressive therapy (n = 4), and acquired immune deficiency syndrome (n = 1).

[†] Other included ARDS secondary to acute pancreatitis, diffuse alveolar hemorrhage, chest trauma, and pulmonary embolism.

IQR = interquartile range

BMI = body mass index

AHRF = acute hypoxemic respiratory failure

SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II

NIV = noninvasive ventilation

NIV compared with standard oxygen therapy (Table 2 and Fig. 3). However, P_{aO_2}/F_{IO_2} increased only during NIV. Breathing frequency significantly decreased after initiation of HFNC, without further change throughout the ensuing HFNC/NIV sessions. Heart rate significantly decreased after initiation of HFNC and remained stable throughout the ensuing HFNC/NIV sessions.

HFNC was significantly better tolerated than NIV, with a lower score on the visual analog scale of 16 (3–46) mm versus 61 (41–84) mm ($P = .004$). Comfort tended to be better during the second session compared with the first session of NIV, but it was not significant, with a median score of 49 (14–84) mm ($P = .10$). No subject developed facial or nasal pressure sores, and no subject needed analgesia or sedation due to NIV intolerance.

Outcome and Predictors of Intubation

Ten of 28 subjects with AHRF (36%) and 8 of 23 subjects with ARDS (35%) failed the HFNC/NIV strategy and

Table 2. Evolution of Arterial Blood Gases and Clinical Parameters in All Subjects During HFNC and NIV Sessions

Variables	Baseline	HFNC 1	NIV 1	HFNC 2	NIV 2
P _{aO₂} , mm Hg	83 (68–97)	108 (83–140)*	125 (97–200)*	95 (75–116)†	121 (101–190)*
F _{IO₂}	0.63 (0.62–0.63)	1.0 (0.95–1.0)*	0.7 (0.6–1.0)	1.0 (0.6–1.0)*	0.7 (0.6–0.8)
P _{aO₂} /F _{IO₂} , mm Hg	132 (119–163)	127 (98–166)	192 (158–251)*‡	128 (83–188)	187 (155–245)*‡§
P _{aCO₂} , mm Hg	38 (33–46)	38 (33–45)	40 (33–48)	41 (32–46)	40 (34–49)
pH	7.43 (7.38–7.48)	7.42 (7.37–7.47)	7.43 (7.37–7.47)	7.42 (7.37–7.47)	7.40 (7.38–7.47)
Visual analog scale (0 mm = no constraint, 100 mm = intolerable), mm	NA	16 (3–46)§	61 (41–84)	18 (4–31)§	49 (14–61)
Heart rate, beats/min	102 (95–122)	98 (92–112)†	94 (78–109)†	87 (78–106)†	89 (76–108)†
Systolic arterial pressure, mm Hg	133 (121–145)	123 (105–143)	126 (111–153)	126 (117–139)	137 (125–148)

All variables are expressed as median and interquartile range (25th and 75th percentiles).

* $P < .01$ versus baseline values.

† $P < .05$ versus baseline values.

‡ $P < .01$ versus high-flow nasal cannula (HFNC) values.

§ $P < .01$ versus the visual analog scale score for noninvasive ventilation (NIV) intolerance.

NA = not applicable

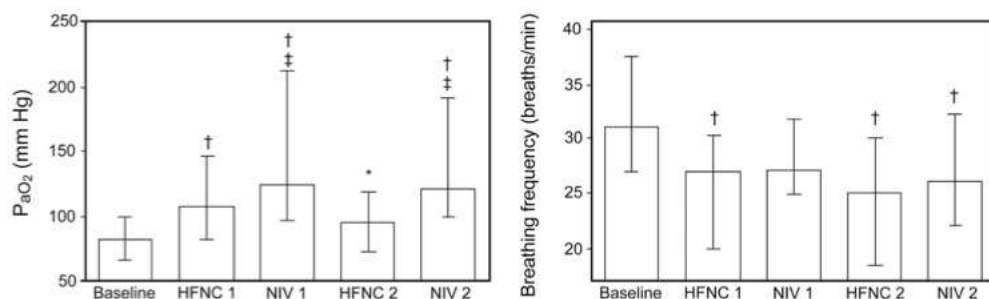


Fig. 3. Evolution of P_{aO₂} and breathing frequency in all subjects from baseline to the end of both oxygen therapy via high-flow nasal cannula (HFNC) and noninvasive ventilation (NIV). P_{aO₂} increased significantly from baseline to HFNC or NIV sessions ($P < .001$). Frequency decreased significantly from baseline to HFNC or NIV sessions ($P = .003$). * $P < .05$ vs baseline; † $P < .01$ vs baseline; ‡ $P < .01$ vs HFNC. Data are expressed as mean $\pm$ SD.

were subsequently intubated (Table 3). The median time between admission and endotracheal intubation was 30 (20–36) h (Fig. 4). The reasons for endotracheal intubation were worsening of respiratory distress ($n = 7$), shock ($n = 2$), and respiratory arrest ($n = 1$). Subjects who required endotracheal intubation had a higher breathing frequency at baseline as well as at 1 h after initiation of the first HFNC session and at the end of the NIV sessions (Table 3). A breathing frequency of ≥ 30 breaths/min at 1 h after initiation of the first HFNC session allowed for discrimination between intubated and non-intubated subjects with a sensitivity of 94.1% and specificity of 87.5% (area under the receiver operating characteristic curve of 0.88) (Fig. 5). Only one of 8 subjects with a breathing frequency of ≥ 30 breaths/min underwent successful non-invasive strategy and did not require intubation. Overall, subjects received HFNC for 35 (23–103) h and NIV for 13

(6–30) h, whereas non-intubated subjects received HFNC for 75 (27–127) h and NIV for 23 (8–31) h.

Discussion

We report the clinical impact of alternating HFNC and NIV in subjects with AHRF, a large majority of whom met the clinical criteria for ARDS. HFNC was better tolerated than NIV; in comparison with standard oxygen therapy, it helped to improve oxygenation and to attenuate signs of respiratory distress. Tachypnea was the only predictive factor for intubation when this NIV strategy was applied.

Effects on Clinical Parameters, Oxygenation, and Comfort

In the literature, we found that HFNC improved oxygenation and attenuated signs of respiratory distress by

Table 3. Comparison of Characteristics of Intubated and Non-Intubated Subjects

	Non-intubated (n = 18)	Intubated (n = 10)	P
Age, median (IQR), y	65 (51–71)	58 (47–63)	.29
Males, n (%)	14 (78)	6 (60)	.68
BMI, median (IQR), kg/m ²	27 (22–32)	26 (24–27)	.84
Immunosuppression, n (%) [*]	6/18 (33)	4/10 (40)	< .99
Etiology of AHRF, n/n total (%)			.49
Community-acquired or hospital-acquired pneumonia	11/18 (61)	7/10 (70)	
Postoperative respiratory failure	3/18 (17)	0	
Other†	4/18 (22)	3/10 (30)	
ARDS, n (%)	15 (83)	8 (80)	< .99
Mortality, n	0/18	2/10	.12
Total duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	4 (2–5)	20 (17–26)‡	.001
ICU stay, median, (IQR), d	7 (5–10)	17 (12–24)‡	.002
At admission, median (IQR)			
SAPS II on admission	36 (27–39)	36 (29–43)	.75
Breathing frequency, breaths/min	29 (26–33)	39 (30–43)‡	.02
P _{aO₂} /F _{IO₂} , measured at baseline, mm Hg	127 (110–136)	154 (121–164)	.33
P _{aCO₂} , baseline	39 (35–43)	33 (29–45)	.90
Ventilatory settings and respiratory parameters at 1 h of NIV initiation, median (IQR)			
Pressure support, cm H ₂ O	13 (12–15)	13 (12–15)	.58
PEEP, cm H ₂ O	4 (4–5)	4 (4–5)	.74
F _{IO₂}	0.7 (0.7–1.0)	0.7 (0.7–1.0)	.37
P _{aO₂} /F _{IO₂}	190 (190–238)	207 (207–275)	.71
P _{aCO₂} , mm Hg	40 (34–49)	36 (31–44)	.72
pH	7.42 (7.38–7.44)	7.44 (7.36–7.48)	.83
Breathing frequency, breaths/min	26 (26–28)	33 (33–34)	.02
HFNC setting and respiratory parameters at 1 h of initiation, median (IQR)			
Oxygen flow, L/min	50 (50–50)	50 (50–50)	.59
F _{IO₂}	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (.01–1.0)	< .99
P _{aO₂} /F _{IO₂} , mm Hg	122 (122–158)	128 (128–182)	.60
P _{aCO₂} , mm Hg	41 (35–46)	36 (31–41)	.13
pH	7.41 (7.36–7.45)	7.46 (7.38–7.48)	.39
Breathing frequency, breaths/min	25 (25–27)	31 (31–33)‡	.003
Breathing frequency ≥ 30 breaths/min, n (%)	1 (5)	7 (70)‡	.001

^{*} Immunosuppression included hematologic malignancy, immunosuppressive therapy, and acquired immune deficiency syndrome.

[†] Other included ARDS secondary to acute pancreatitis, diffuse alveolar hemorrhage, chest trauma, and pulmonary embolism.

[‡] There were significant differences between non-intubated and intubated subjects.

IQR = interquartile range

BMI = body mass index

AHRF = acute hypoxemic respiratory failure

SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II

NIV = noninvasive ventilation

HFNC = high-flow nasal cannula

decreasing breathing frequency in patients with AHRF.^{13,14} These results had already been shown 30 min after initiation of HFNC,¹³ with sustained respiratory improvement for up to 48 h compared with conventional oxygen therapy.¹⁴ Our results were obtained with a more severely ill population of hypoxemic subjects, the majority of whom met the clinical criteria for ARDS. Compared with standard oxygen therapy, HFNC can improve oxygenation first by providing a better matching of gas flow in the case of high inspiratory flow, thereby ensuring higher F_{IO₂},¹⁶ and second by generating low levels of PEEP that may in-

crease end-expiratory lung volume.^{12,17} We found that P_{aO₂} significantly increased during HFNC compared with oxygen therapy, whereas P_{aO₂}/F_{IO₂} remained similar, suggesting that oxygenation improvement was due more to increased F_{IO₂} than a previously described potential PEEP effect.¹² In contrast to previous studies^{7,9,10,18} and probably due to our small sample of intubated subjects, P_{aO₂}/F_{IO₂} was not associated with an increased risk of intubation. In contrast, low breathing frequency at baseline and its early reduction at the end of HFNC sessions were indeed closely associated with the success of the strategy.

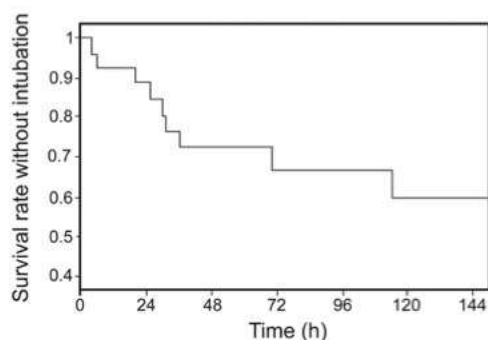


Fig. 4. Time to endotracheal intubation rate in all subjects.

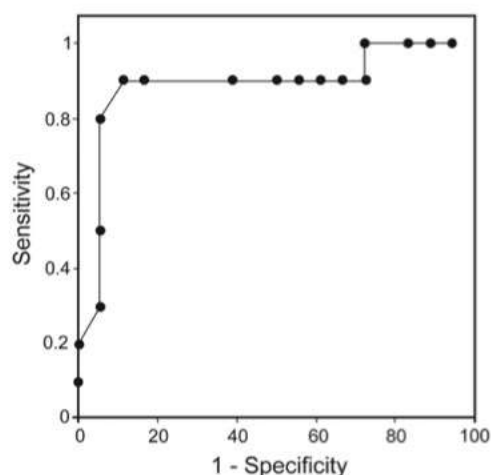


Fig. 5. The area under the receiver operating characteristic curve for breathing frequency at the end of the first HFNC period designed to discriminate intubated from non-intubated subjects was 0.88. The threshold frequency of 29 breaths/min allowed discrimination between intubated and non-intubated subjects with a sensitivity of 94.1% and specificity of 87.5%.

It has been found that patient comfort is higher with HFNC than with oxygen therapy.^{13,14} Not surprisingly, we found that subjects' comfort was also higher during HFNC sessions compared with NIV sessions. Therefore, our strategy of combining NIV and HFNC was prolonged and applied continuously for > 3 d in non-intubated subjects. Moreover, of the 10 subjects who failed NIV, none were intubated for intolerance to NIV. In the literature, poor NIV tolerance was the reason for intubation in 5%,⁹ 9%,¹⁰ and 14%¹¹ of subjects with AHRF and up to 25%⁷ in subjects with ARDS. In the survey by Demoule et al,⁴ good NIV tolerance was observed

in only 7% of subjects who failed NIV and constituted an independent factor for NIV failure.

Intubation Rate

Our intubation rate of 36% is close to the 25–35% rate reported in randomized controlled trials evaluating NIV in AHRF.^{11,19} However, in these 2 studies, nearly 20–30% of the subjects received NIV for cardiogenic pulmonary edema, a condition associated with a markedly lower intubation rate.³ Moreover, subjects enrolled in such randomized studies are selected, whereas intubation rates up to 45–50% have been reported in a series of unselected subjects with AHRF of non-cardiac origin^{8,9} and even up to 60% in prospective cohort studies.^{5,6} In a recent study focusing on ARDS subjects receiving NIV as first-line therapy according to the Berlin ARDS classification, Thille et al²⁰ reported an intubation rate of 61%. These results compare favorably with the 35% intubation rate in our subjects meeting the clinical criteria for ARDS. In the largest study to date evaluating the impact of HFNC on the outcome of 38 subjects with AHRF, Sztrymf et al¹⁴ reported an intubation rate of only 24%. However, the proportion of subjects meeting clinical criteria for ARDS was not mentioned. The mortality in our study was also particularly low compared with the literature.¹⁵ However, our subjects were less severe, selected, and without other organ failure.

Clinical Implications and Limitations

The first limitation is that all subjects received standard oxygen and then HFNC followed by NIV without return to baseline with standard oxygen therapy. However, we observed a rapid reduction in breathing frequency when switching from standard oxygen to HFNC, and it is highly unlikely, given the high severity of our subjects, that the improvement was related to recovery from respiratory disease.

Another limit was the lack of a controlled group to assess the impact of the strategy combining HFNC with NIV on outcome. Such a multi-center randomized controlled study, called the FLORALI trial (NCT01320384), is currently ongoing.

The third and more important point is that benefits in terms of oxygenation were less pronounced during HFNC than during NIV. Nevertheless, the more severely ill subjects may require NIV for particularly prolonged sessions. In the study by Antonelli et al,⁷ NIV was continuously applied for a median duration of 42 h. In their study, NIV was applied to 30% of subjects via a helmet, an interface that has previously exhibited higher tolerance than a face mask.^{21,22} Yet, despite the relatively comfortable interface and the experience of a research team skilled in NIV, the rate

of intubation due to NIV intolerance reached 25%.⁷ Given how difficult it is to maintain continuous and prolonged NIV sessions, we used HFNC as a bridge between them. This association enabled us to pursue the strategy without marked impairment of oxygenation between NIV sessions and with a relatively low intubation rate. However, it has been suggested that NIV may delay intubation and increase the mortality rate of patients with AHRF after NIV failure.⁹ To avoid delaying intubation, we consequently used predetermined criteria for intubation, and NIV was never continued in the event of altered consciousness or shock. Although the use of sedation to continue NIV despite intolerance has been reported over recent years in small studies,^{23–25} we did not give these medications.

Conclusions

Compared with standard oxygen therapy, HFNC had beneficial effects on oxygenation and respiratory distress symptoms in subjects with AHRF. Despite less oxygenation improvement compared with NIV, HFNC was better tolerated and may be used as a bridge between NIV sessions, with the aim of pursuing a coupled noninvasive strategy of ventilation without a marked impairment of oxygenation.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Celine Deletage and Carole Guignon for providing technical assistance and Jeffrey Arsham for editing the original manuscript.

REFERENCES

1. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333(13):817-822.
2. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138(11):861-870.
3. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294(24):3124-3130.
4. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taillé S, Brochard L. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1747-1755.
5. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taillé S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1756-1765.
6. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008;36(2):441-447.
7. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35(1):18-25.
8. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care* 2010;55(12):1653-1660.
9. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012;38(3):458-466.
10. 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 multicenter study. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1718-1728.
11. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(18):2352-2360.
12. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011;56(8):1151-1155.
13. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55(4):408-413.
14. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, Ricard JD. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011;37(11):1780-1786.
15. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-2533.
16. Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 2008;63(9):938-940.
17. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increases end-expiratory lung volume and reduces respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011;107(6):998-1004.
18. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10(3):R79.
19. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1438-1444.
20. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013;17(6):R269.
21. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helme—a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002;30(3):602-608.
22. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, Gregoretti C, Squadrone V, Rocco M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004;100(1):16-24.
23. Constantin JM, Schneider E, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Futier E, Bazin JE. Remifentanyl-based sedation to treat noninvasive ventilation failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2007;33(1):82-87.
24. Clouzeau B, Bui HN, Vargas F, Grenouillet-Delacore M, Guilhon E, Gruson D, Hilbert G. Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2010;36(10):1675-1680.
25. Rocco M, Conti G, Alessandri E, Morelli A, Spadetta G, Laderchi A, et al. Rescue treatment for noninvasive ventilation failure due to interface intolerance with remifentanyl analgesedation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2010;36(12):2060-2065.

ORIGINAL ARTICLE

High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Jean-Pierre Frat, M.D., Arnaud W. Thille, M.D., Ph.D., Alain Mercat, M.D., Ph.D.,
 Christophe Girault, M.D., Ph.D., Stéphanie Ragot, Pharm.D., Ph.D.,
 Sébastien Perbet, M.D., Gwénael Prat, M.D., Thierry Boulain, M.D.,
 Elise Morawiec, M.D., Alice Cottureau, M.D., Jérôme Devaquet, M.D.,
 Saad Nseir, M.D., Ph.D., Keyvan Razazi, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D.,
 Laurent Argaud, M.D., Ph.D., Jean-Charles Chakarian, M.D.,
 Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Xavier Wittebole, M.D., Stéphanie Chevalier, M.D.,
 Alexandre Herbland, M.D., Muriel Fartoukh, M.D., Ph.D.,
 Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonnelier, M.D., Marc Pierrot, M.D.,
 Armelle Mathonnet, M.D., Gaëtan Béduneau, M.D., Céline Delétage-Métreau, Ph.D.,
 Jean-Christophe M. Richard, M.D., Ph.D., Laurent Brochard, M.D.,
 and René Robert, M.D., Ph.D., for the FLORALI Study Group and the REVA Network*

ABSTRACT

BACKGROUND

Whether noninvasive ventilation should be administered in patients with acute hypoxemic respiratory failure is debated. Therapy with high-flow oxygen through a nasal cannula may offer an alternative in patients with hypoxemia.

METHODS

We performed a multicenter, open-label trial in which we randomly assigned patients without hypercapnia who had acute hypoxemic respiratory failure and a ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen of 300 mm Hg or less to high-flow oxygen therapy, standard oxygen therapy delivered through a face mask, or noninvasive positive-pressure ventilation. The primary outcome was the proportion of patients intubated at day 28; secondary outcomes included all-cause mortality in the intensive care unit and at 90 days and the number of ventilator-free days at day 28.

RESULTS

A total of 310 patients were included in the analyses. The intubation rate (primary outcome) was 38% (40 of 106 patients) in the high-flow–oxygen group, 47% (44 of 94) in the standard group, and 50% (55 of 110) in the noninvasive-ventilation group ($P=0.18$ for all comparisons). The number of ventilator-free days at day 28 was significantly higher in the high-flow–oxygen group (24 ± 8 days, vs. 22 ± 10 in the standard-oxygen group and 19 ± 12 in the noninvasive-ventilation group; $P=0.02$ for all comparisons). The hazard ratio for death at 90 days was 2.01 (95% confidence interval [CI], 1.01 to 3.99) with standard oxygen versus high-flow oxygen ($P=0.046$) and 2.50 (95% CI, 1.31 to 4.78) with noninvasive ventilation versus high-flow oxygen ($P=0.006$).

CONCLUSIONS

In patients with nonhypercapnic acute hypoxemic respiratory failure, treatment with high-flow oxygen, standard oxygen, or noninvasive ventilation did not result in significantly different intubation rates. There was a significant difference in favor of high-flow oxygen in 90-day mortality. (Funded by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional 2010 of the French Ministry of Health; FLORALI ClinicalTrials.gov number, NCT01320384.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Frat at Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Service de Réanimation Médicale 2, rue de la Milétrie, CS 90577, 86021 CEDEX Poitiers, France, or at jean-pierre.frat@chu-poitiers.fr.

*A complete list of investigators in the Clinical Effect of the Association of Non-invasive Ventilation and High Flow Nasal Oxygen Therapy in Resuscitation of Patients with Acute Lung Injury (FLORALI) study and the Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle (REVA) Network is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 17, 2015, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1503326

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

NONINVASIVE POSITIVE-PRESSURE VENTILATION (hereafter, noninvasive ventilation) reduces the need for endotracheal intubation and mortality among patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease¹⁻³ or severe cardiogenic pulmonary edema.⁴ The physiological effects of noninvasive ventilation include a decrease in the work of breathing and improvement in gas exchange. In patients with acute hypoxemic respiratory failure, the need for mechanical ventilation is associated with high mortality,⁵ but data on the overall effects of noninvasive ventilation with respect to the prevention of intubation and improvement in outcome are conflicting.⁶⁻¹⁰

Previous studies have often included a heterogeneous population of patients with acute respiratory failure who had chronic lung disease^{7,10} or cardiogenic pulmonary edema^{8,9}; this selection of patients could lead to an overestimation of the beneficial effects of noninvasive ventilation as compared with standard oxygen therapy. In observational studies focusing on patients with acute hypoxemic respiratory failure, the rate of treatment failure with noninvasive ventilation was as high as 50%¹¹⁻¹³ and was often associated with particularly high mortality.^{14,15} To date, the literature does not conclusively support the use of noninvasive ventilation in patients with nonhypercapnic acute hypoxemic respiratory failure.

High-flow oxygen therapy through a nasal cannula is a technique whereby heated and humidified oxygen is delivered to the nose at high flow rates. These high flow rates generate low levels of positive pressure in the upper airways, and the fraction of inspired oxygen (F_{IO_2}) can be adjusted by changing the fraction of oxygen in the driving gas.¹⁶⁻¹⁸ The high flow rates may also decrease physiological dead space by flushing expired carbon dioxide from the upper airway, a process that potentially explains the observed decrease in the work of breathing.¹⁹ In patients with acute respiratory failure of various origins, high-flow oxygen has been shown to result in better comfort and oxygenation than standard oxygen therapy delivered through a face mask.²⁰⁻²⁵

To our knowledge, the effect of high-flow oxygen on intubation rate or mortality has not been assessed in patients admitted to the inten-

sive care unit (ICU) with acute hypoxemic respiratory failure. We conducted a prospective, multicenter, randomized, controlled trial involving patients admitted to the ICU with acute hypoxemic respiratory failure to determine whether high-flow oxygen therapy or noninvasive ventilation therapy, as compared with standard oxygen therapy alone, could reduce the rate of endotracheal intubation and improve outcomes.

METHODS

STUDY OVERSIGHT

We conducted the study in 23 ICUs in France and Belgium. For all the centers in France, the study protocol (available with the full text of this article at NEJM.org) was approved by the ethics committee at Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers; for the study site at Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, the protocol was approved by the ethics committee at that center. Written informed consent was obtained from all the patients, their next of kin, or another surrogate decision maker as appropriate.

The trial was overseen by a steering committee that presented information regarding the progression and monitoring of the study at Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle (REVA) Network meetings every 4 months. An independent safety monitoring board was set up. Research assistants regularly monitored all the centers on site to check adherence to the protocol and the accuracy of the data recorded. An investigator at each center was responsible for enrolling patients in the study, ensuring adherence to the protocol, and completing the electronic case-report form. Although the individual study assignments of the patients could not be masked, the coordinating center and all the investigators remained unaware of the study-group outcomes until the data were locked in July 2014. All the analyses were performed by the study statistician, in accordance with the International Conference on Harmonisation and Good Clinical Practice guidelines. Face masks, heated humidifiers, and cannulas (i.e., consumable materials) were donated to the participating ICUs, and air-oxygen blenders were provided during the study period, by Fisher and Paykel Healthcare, which had no other involvement in the study.

PATIENTS

Consecutive patients who were 18 years of age or older were enrolled if they met all four of the following criteria: a respiratory rate of more than 25 breaths per minute, a ratio of the partial pressure of arterial oxygen (P_{aO_2}) to the F_{iO_2} of 300 mm Hg or less while the patient was breathing oxygen at a flow rate of 10 liters per minute or more for at least 15 minutes, a partial pressure of arterial carbon dioxide (P_{aCO_2}) not higher than 45 mm Hg, and an absence of clinical history of underlying chronic respiratory failure. F_{iO_2} was measured by a portable oxygen analyzer (MX300, Teledyne Analytical Instruments) that was introduced in the nonrebreather face mask.

The main exclusion criteria were a P_{aCO_2} of more than 45 mm Hg, exacerbation of asthma or chronic respiratory failure, cardiogenic pulmonary edema, severe neutropenia, hemodynamic instability, use of vasopressors, a Glasgow Coma Scale score of 12 points or less (on a scale from 3 to 15, with lower scores indicating reduced levels of consciousness), contraindications to noninvasive ventilation, urgent need for endotracheal intubation, a do-not-intubate order, and a decision not to participate. Details of the study exclusion criteria are provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

RANDOMIZATION

Randomization was performed in permuted blocks of six, with stratification according to center and history or no history of cardiac insufficiency. Within 3 hours after the validation of inclusion criteria, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio, with the use of a centralized Web-based management system (Clinsight, Ennov), to one of the three following strategies: high-flow oxygen therapy, standard oxygen therapy, or noninvasive ventilation.

INTERVENTIONS

In the standard-oxygen group, oxygen therapy was applied continuously through a nonrebreather face mask at a flow rate of 10 liters per minute or more. The rate was adjusted to maintain an oxygen saturation level of 92% or more, as measured by means of pulse oximetry (Sp_{O_2}), until the patient recovered or was intubated.

In the high-flow-oxygen group, oxygen was passed through a heated humidifier (MR850,

Fisher and Paykel Healthcare) and applied continuously through large-bore binasal prongs, with a gas flow rate of 50 liters per minute and an F_{iO_2} of 1.0 at initiation (Optiflow, Fisher and Paykel Healthcare). The fraction of oxygen in the gas flowing in the system was subsequently adjusted to maintain an Sp_{O_2} of 92% or more. High-flow oxygen was applied for at least 2 calendar days; it could then be stopped and the patient switched to standard oxygen therapy.

In the noninvasive-ventilation group, noninvasive ventilation was delivered to the patient through a face mask (Fisher and Paykel Healthcare) that was connected to an ICU ventilator, with pressure support applied in a noninvasive-ventilation mode. The pressure-support level was adjusted with the aim of obtaining an expired tidal volume of 7 to 10 ml per kilogram of predicted body weight, with an initial positive end-expiratory pressure (PEEP) between 2 and 10 cm of water. The F_{iO_2} or PEEP level (or both) were then adjusted to maintain an Sp_{O_2} of 92% or more. The minimally required duration of noninvasive ventilation was 8 hours per day for at least 2 calendar days. Noninvasive ventilation was applied during sessions of at least 1 hour and could be resumed if the respiratory rate was more than 25 breaths per minute or the Sp_{O_2} was less than 92%. Between noninvasive-ventilation sessions, patients received high-flow oxygen, as described above.

STUDY OUTCOMES

The primary outcome was the proportion of patients who required endotracheal intubation within 28 days after randomization. To ensure the consistency of indications across sites and reduce the risk of delayed intubation, the following prespecified criteria for endotracheal intubation were used: hemodynamic instability, a deterioration of neurologic status, or signs of persisting or worsening respiratory failure as defined by at least two of the following criteria: a respiratory rate of more than 40 breaths per minute, a lack of improvement in signs of high respiratory-muscle workload, the development of copious tracheal secretions, acidosis with a pH of less than 7.35, an Sp_{O_2} of less than 90% for more than 5 minutes without technical dysfunction, or a poor response to oxygenation techniques (details of the criteria are provided in the Supplementary Appendix). In

the high-flow-oxygen group and the standard-oxygen group, a trial of noninvasive ventilation was allowed at the discretion of the physician in patients who had signs of persisting or worsening respiratory failure and no other organ dysfunction before endotracheal intubation was performed and invasive ventilation initiated.

Secondary outcomes were mortality in the ICU, mortality at 90 days, the number of ventilator-free days (i.e., days alive and without invasive mechanical ventilation) between day 1 and day 28, and the duration of ICU stay. Other prespecified outcomes included complications during the ICU stay, such as septic shock, nosocomial pneumonia, cardiac arrhythmia, and cardiac arrest. Dyspnea was assessed with the use of a 5-point Likert scale, and comfort with the use of a 100-mm visual-analogue scale (see the Supplementary Appendix).

STATISTICAL ANALYSIS

Assuming an intubation rate of 60% in the population that was treated with standard oxygen therapy,^{7,9,10} we calculated that enrollment of 300 patients would provide the study with 80% power to show an absolute difference of 20 percentage points in the primary outcome between the standard-oxygen group and either the high-flow-oxygen group or the noninvasive-ventilation group at a two-sided alpha level of 0.05.

All the analyses were performed on an intention-to-treat basis. Kaplan–Meier curves were plotted to assess the time from enrollment to endotracheal intubation or death and were compared by means of the log-rank test.

The treatment (standard oxygen, high-flow oxygen, or noninvasive ventilation) was introduced as two dummy variables to obtain two odds ratios or hazard ratios for comparison with the reference group, which was defined as the lowest-risk group. Variables associated with intubation at day 28 and in-ICU mortality were assessed by means of multivariate logistic-regression analyses, and those associated with mortality at 90 days were assessed by means of a Cox proportional-hazard regression analysis with the use of a backward-selection procedure. The final model included a history of cardiac insufficiency and variables significantly associated with intubation or mortality with a P value of less than 0.05.

We conducted only one post hoc subgroup analysis, which included patients with a $\text{PaO}_2\text{:FiO}_2$ of 200 mm Hg or less at enrollment, to analyze outcomes in patients with severe hypoxemia. This threshold of the $\text{PaO}_2\text{:FiO}_2$ was based on the classification of the acute respiratory distress syndrome.^{26–28}

A two-tailed P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. We used SAS software, version 9.2 (SAS Institute), for all the analyses.

RESULTS

PATIENTS

From February 2011 through April 2013, a total of 2506 patients with acute hypoxemic respiratory failure were admitted to the 23 participating ICUs; 525 patients were eligible for inclusion in the study, and 313 underwent randomization (Fig. 1). After the secondary exclusion of 3 patients who withdrew consent, 310 patients were included in the analysis. A total of 94 patients were assigned to standard oxygen therapy, 106 to high-flow oxygen therapy, and 110 to noninvasive ventilation. The median interval between randomization and the initiation of treatment was 60 minutes (interquartile range, 11 to 120).

CHARACTERISTICS AT INCLUSION

The characteristics of the patients at enrollment were similar in the three groups (Table 1). The main cause of acute respiratory failure was community-acquired pneumonia, which was the diagnosis in 197 patients (64%). Bilateral pulmonary infiltrates were present in 244 patients (79%), and 238 patients (77%) had a $\text{PaO}_2\text{:FiO}_2$ of 200 mm Hg or less at the time of enrollment (Tables S1 and S3 in the Supplementary Appendix). The mean ($\pm$ SD) baseline FiO_2 , as measured through the nonrebreather face mask in 286 patients, was 0.65 ± 0.13 .

TREATMENTS

The initial mean settings were as follows: in the standard-oxygen group, an oxygen flow rate of 13 ± 5 liters per minute; in the high-flow-oxygen group, a gas flow rate of 48 ± 11 liters per minute, yielding a mean FiO_2 of 0.82 ± 0.21 ; and in the noninvasive-ventilation group, a pressure-sup-

HIGH-FLOW OXYGEN IN ACUTE RESPIRATORY FAILURE

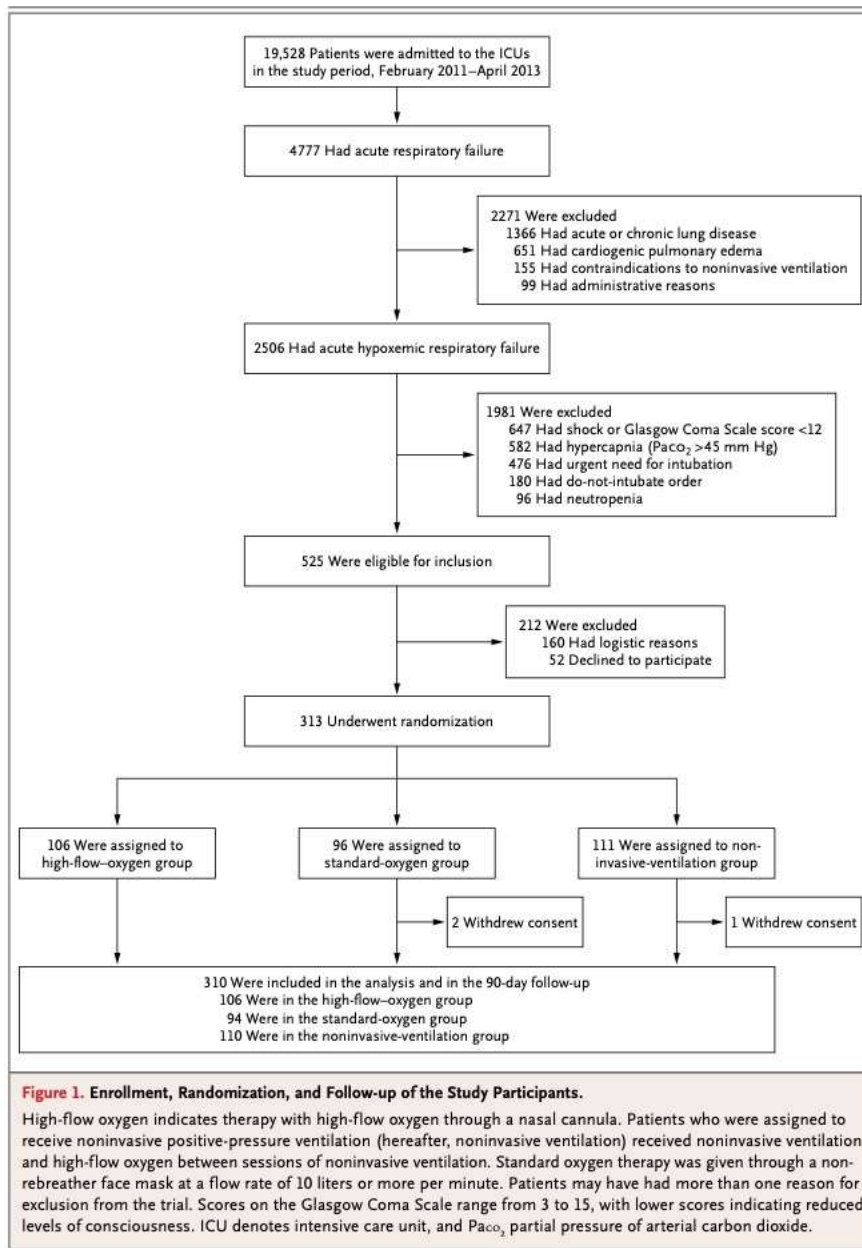


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline, According to Study Group.*

Characteristic	High-Flow Oxygen (N = 106)	Standard Oxygen (N = 94)	Noninvasive Ventilation (N = 110)
Age — yr	61±16	59±17	61±17
Male sex — no. (%)	75 (71)	63 (67)	74 (67)
Body-mass index†	25±5	26±5	26±6
SAPS II‡	25±9	24±9	27±9
Current or past smoking — no. (%)	34 (32)	36 (38)	40 (36)
Reason for acute respiratory failure — no. (%)			
Community-acquired pneumonia	71 (67)	57 (61)	69 (63)
Hospital-acquired pneumonia	12 (11)	13 (14)	12 (11)
Extrapulmonary sepsis	4 (4)	5 (5)	7 (6)
Aspiration or drowning	3 (3)	1 (1)	2 (2)
Pneumonia related to immunosuppression	6 (6)	4 (4)	10 (9)
Other	10 (9)	14 (15)	10 (9)
Bilateral pulmonary infiltrates — no. (%)	79 (75)	80 (85)	85 (77)
Respiratory rate — breaths/min	33±6	32±6	33±7
Heart rate — beats/min	106±21	104±16	106±21
Arterial pressure — mm Hg			
Systolic	127±24	130±22	128±21
Mean	87±17	89±15	86±16
Arterial blood gas			
pH	7.43±0.05	7.44±0.06	7.43±0.06
Pao ₂ — mm Hg	85±31	92±32	90±36
Fio ₂ §	0.62±0.19	0.63±0.17	0.65±0.15
Pao ₂ :Fio ₂ — mm Hg	157±89	161±73	149±72
Paco ₂ — mm Hg	36±6	35±5	34±6

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences among the study groups in any of the characteristics listed. High-flow oxygen indicates therapy with high-flow oxygen through a nasal cannula. Patients who were assigned to receive noninvasive positive-pressure ventilation (hereafter, noninvasive ventilation) received noninvasive ventilation and high-flow oxygen between sessions of noninvasive ventilation. Standard oxygen therapy was given through a nonrebreather face mask at a flow rate of 10 liters or more per minute. Fio₂ denotes fraction of inspired oxygen, Paco₂ partial pressure of arterial carbon dioxide, and Pao₂ partial pressure of arterial oxygen.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

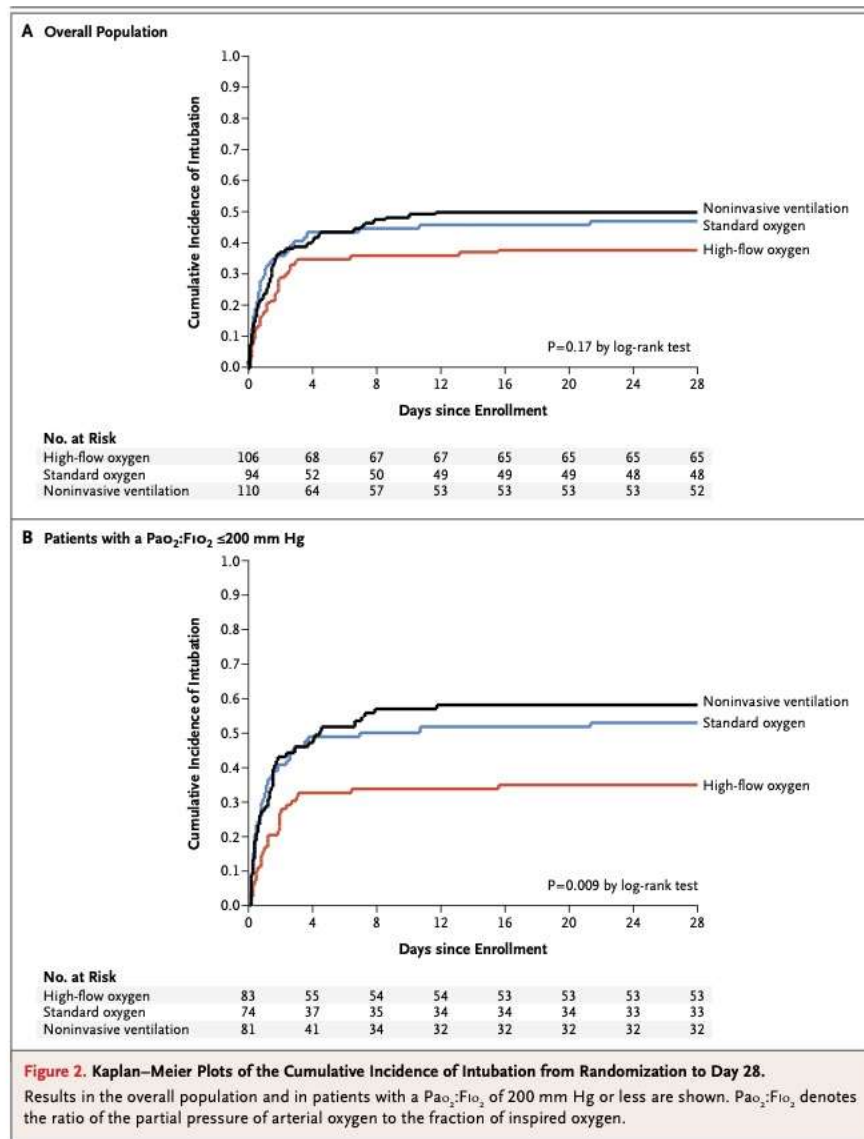
‡ The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II was calculated from 17 variables at enrollment, information about previous health status, and information obtained at admission. Scores range from 0 to 163, with higher scores indicating more severe disease.

§ Fio₂ was measured in 286 patients and was estimated in the remaining patients as follows: (oxygen flow in liters per minute) × 0.3 + 0.21.

port level of 8±3 cm of water, a PEEP of 5±1 cm of water, and an Fio₂ of 0.67±0.24, resulting in a tidal volume of 9.2±3.0 ml per kilogram. Noninvasive ventilation was delivered for 8 hours (interquartile range, 4 to 12) on day 1 and for 8 hours (interquartile range, 4 to 13) on day 2.

PRIMARY AND SECONDARY OUTCOMES

The intubation rate at day 28 was 38% in the high-flow-oxygen group, 47% in the standard-oxygen group, and 50% in the noninvasive-ventilation group (P=0.18; P=0.17 by the log-rank test) (Fig. 2A). The intervals between enrollment



and intubation, as well as the reasons for intubation, did not differ significantly among the three groups (Table 2).

The crude in-ICU mortality and 90-day mor-

tality differed significantly among the three groups (Table 2 and Fig. 3). The hazard ratio for death at 90 days was 2.01 (95% confidence interval [CI], 1.01 to 3.99) in the standard-oxygen

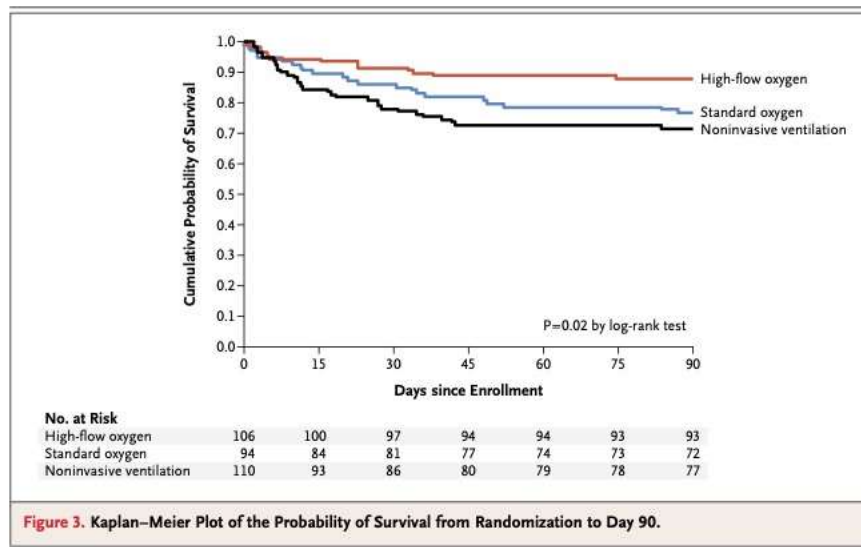
group as compared with the high-flow-oxygen group ($P=0.046$) and 2.50 (95% CI, 1.31 to 4.78) in the noninvasive-ventilation group as compared with the high-flow-oxygen group ($P=0.006$; $P=0.02$ by the log-rank test) (Fig. 3). The risk of death at 90 days remained significantly lower in the high-flow-oxygen group after adjustment for the baseline Simplified Acute Physiology Score II and history of cardiac insufficiency (Table 2). Four patients died in the ICU without having undergone intubation (two in the standard-oxygen group and one in each of the other two groups). The 90-day mortality among patients who required intubation did not differ significantly among the groups (Table 2). The number of ventilator-free days at day 28 was significantly

higher in the high-flow-oxygen group than in the other two groups (Table 2).

In a post hoc analysis, there was a significant interaction between the $Pa_{O_2}:Fi_{O_2}$ at enrollment (≤ 200 mm Hg vs. >200 mm Hg) and the treatment group with respect to status regarding intubation ($P=0.01$). In the subgroup of patients with a $Pa_{O_2}:Fi_{O_2}$ of 200 mm Hg or less, the intubation rate was significantly lower in the high-flow-oxygen group than in the other two groups (Fig. 2B and Table 2, and Table S4 in the Supplementary Appendix). The risk of intubation remained significantly lower in the high-flow-oxygen group after adjustment for bilateral pulmonary infiltrates, respiratory rate, and pre-existing history of cardiac insufficiency.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes, According to Study Group.*

Outcome	Study Group			P Value†	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	
	High-Flow Oxygen (N = 106)	Standard Oxygen (N = 94)	Noninvasive Ventilation (N = 110)		Standard Oxygen vs. High-Flow Oxygen	Noninvasive Ventilation vs. High-Flow Oxygen
Intubation at day 28						
Overall population				0.18	1.45 (0.83–2.55)	1.65 (0.96–2.84)
No. of patients	40	44	55			
% of patients (95% CI)	38 (29–47)	47 (37–57)	50 (41–59)			
Patients with Pao ₂ :Fio ₂ ≤200 mm Hg‡						
Unadjusted analysis				0.009	2.07 (1.09–3.94)	2.57 (1.37–4.84)
No. of patients/total no.	29/83	39/74	47/81			
% of patients (95% CI)	35 (26–46)	53 (42–64)	58 (47–68)			
Adjusted analysis§	—	—	—	0.01	2.14 (1.08–4.22)	2.60 (1.36–4.96)
Interval between enrollment and intubation — hr¶						
Overall population				0.27	—	—
Median	27	15	27			
Interquartile range	8–46	5–39	8–53			
Patients with Pao ₂ :Fio ₂ ≤200 mm Hg				0.32	—	—
Median	26	17	27			
Interquartile range	11–46	5–41	7–52			
Reason for intubation — no./total no. (%)						
Respiratory failure	36/51 (71)	43/58 (74)	49/67 (73)	0.24	—	—
Circulatory failure	7/51 (14)	5/58 (9)	5/67 (7)	0.46	—	—
Neurologic failure	8/51 (16)	10/58 (17)	13/67 (19)	0.91	—	—
Ventilator-free days						
Overall population	24±8	22±10	19±12	0.02	—	—
Patients with Pao ₂ :Fio ₂ ≤200 mm Hg	24±8	21±10	18±12	<0.001	—	—



incidence of serious adverse events. Among the 18 episodes of cardiac arrest, 3 occurred before intubation (1 in the standard-oxygen group and 2 in the high-flow-oxygen group). Two patients died during the process of intubation.

DISCUSSION

In this multicenter, randomized, open-label trial, neither noninvasive ventilation nor high-flow oxygen decreased the rate of intubation (the primary outcome) among patients with acute hypoxemic respiratory failure. High-flow oxygen therapy, as compared with standard oxygen therapy or noninvasive ventilation, resulted in reduced mortality in the ICU and at 90 days.

When planning the study, we assumed an intubation rate of 60% in the standard-oxygen group on the basis of data from previous randomized, controlled trials.^{7,9,10} Our results showed a lower rate than expected in the standard-oxygen group (47%) but also a higher rate than expected among patients treated with noninvasive ventilation (50%). The intubation rate in the noninvasive-ventilation group in our study is, however, consistent with the rates of 46 to 54% observed in other studies that included patients with acute hypoxemic respiratory failure.^{11-13,29} In a few ob-

servational studies,^{21,24,30} lower rates of intubation were seen among patients with hypoxemia who were receiving high-flow oxygen therapy than among those receiving noninvasive ventilation or standard oxygen therapy.

The lower mortality observed in the high-flow-oxygen group may have resulted from the cumulative effects of less intubation particularly in the patients with severe hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg), as compared with other patients, and a slightly lower mortality among intubated patients who were treated with high-flow oxygen therapy than among those who were treated with one of the other strategies (Table 2). Two studies have also suggested that a failure of noninvasive ventilation might result in excess mortality, possibly because of delayed intubation,^{12,31} but we found no significant difference among the groups in terms of the time until intubation or the reasons for intubation. In our study, noninvasive ventilation that was administered to patients with severe lung injury could have increased the incidence of ventilator-induced lung injury by increasing tidal volumes that exceeded 9 ml per kilogram of predicted body weight.³²⁻³⁴ High-flow oxygen was also associated with an increased degree of comfort, a reduction in the severity of dyspnea, and a decreased respiratory

rate. These findings might result from the heating and humidification of inspired gases, which prevented thick secretions and subsequent atelectasis but also from low levels of PEEP generated by a high gas flow rate^{16,17} and flushing of upper-airway dead space.^{20,21,23,24}

Our trial had several strengths that suggest that the results may be generalized to patients admitted for nonhypercapnic acute hypoxemic respiratory failure in other ICUs. These strengths included the multicenter design and sealed randomization to the assigned strategy, a well-defined study protocol that included prespecified criteria for intubation, complete follow-up at 90 days, and an intention-to-treat analysis.

The main limitation of our study was the low power to detect a significant between-group difference in the intubation rate in the overall

population. A reduced intubation rate was detected in the post hoc analysis in the subgroup of patients with a $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ of 200 mm Hg or less, which was justified by a significant interaction between $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ stratum and treatment.³⁵

In conclusion, treatment with high-flow oxygen improved the survival rate among patients with acute hypoxemic respiratory failure, even though no difference in the primary outcome (i.e., intubation rate) was observed with high-flow oxygen therapy, as compared with standard oxygen therapy or noninvasive ventilation.

Supported by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional 2010 of the French Ministry of Health.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank Pierre Ingrand and Bruno Giraudeau for reviewing the methods and statistical analysis plan, and Jeffrey Arsham for reviewing and editing an earlier version of the manuscript.

APPENDIX

The authors' affiliations are as follows: Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, Service de Réanimation Médicale (J.-P.F., A.W.T., C.D.-M., R.R.), and INSERM, Centre d'Investigation Clinique 1402, Université de Poitiers (J.-P.F., A.W.T., S.R., R.R.), Poitiers, CHU Angers, Service de Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Angers (A.M., M.P.), CHU de Rouen, Service de Réanimation Médicale, Hôpital Charles Nicolle, and Institute for Biomedical Research and Innovation, Université de Rouen, Rouen (C.G., G.B.), CHU Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire, and Auvergne University, Clermont-Ferrand (S.P., J.-M.C.), CHU de la Cavale Blanche, Service de Réanimation Médicale, Brest (G.P., J.-M.T.), Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Réanimation Médico-Chirurgicale, Orléans (T.B., A.M.), Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, and Université Pierre et Marie Curie (E.M.), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Universitaire de Paris Centre, Hôpital Cochin, Réanimation Médicale, and Université Paris Descartes (J.-P.M.), Université Paris Diderot and INSERM, Infection, Antimicrobiens, Modélisation, Evolution 1137 (J.-D.R.), and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Service de Réanimation (M.F.), Paris, Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon, Service de Réanimation Polyvalente, La Roche sur Yon (A.C.), Hôpital Foch, Réanimation Polyvalente, Suresnes (J.D.), CHU de Lille, Centre de Réanimation, Lille (S.N.), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, CHU Henri Mondor, Service de Réanimation Médicale, and Université Paris Est Créteil, Groupe de Recherche Clinique (K.R.), and INSERM, Unité Mixte et Recherche 955 (K.R., J.-C.M.R., L.B.), Créteil, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Universitaire Edouard Herriot, Service de Réanimation Médicale, Lyon (L.A.), Centre Hospitalier de Roanne, Réanimation Polyvalente, Roanne (J.-C.C.), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, Colombes (J.-D.R.), Centre Hospitalier de Saint Malo, Service de Réanimation Polyvalente, Saint Malo (S.C.), Centre Hospitalier La Rochelle, Hôpital Saint-Louis, Service de Réanimation, La Rochelle (A.H.), and Centre Hospitalier Régional d'Annecy, Service des Urgences, Annecy (J.-C.M.R.) — all in France; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service de Soins Intensifs, Brussels (X.W.); and the Keenan Research Centre and Critical Care Department, St Michael's Hospital, and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto (L.B.).

REFERENCES

1. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
2. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;138:861-70.
3. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:185.
4. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005;294:3124-30.
5. Esteban A, Frutos-Vivar F, Murriel A, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:220-30.
6. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107:761-8.
7. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1585-91.
8. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:2352-60.
9. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1438-44.

10. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:807-13.
11. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:18-25.
12. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012;38:458-66.
13. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013;17:R269.
14. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1756-65.
15. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008;36:441-7.
16. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anestesiol* 2013;79:1344-55.
17. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011;107:998-1004.
18. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011;56:1151-5.
19. Pham TM, O'Malley L, Mayfield S, Martin S, Schibler A. The effect of high flow nasal cannula therapy on the work of breathing in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2014 May 21 (Epub ahead of print).
20. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2012;57:1571-7.
21. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 2015;60:170-8.
22. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:282-8.
23. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:408-13.
24. Sztymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011;37:1780-6.
25. Sztymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care* 2012;27(3):324.e9-324.e13.
26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
27. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
28. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.
29. Ozsancak Ugurlu A, Sidhom SS, Khodabandeh A, et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest* 2014;145:964-71.
30. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respir Care* 2015;60:162-9.
31. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004;350:2452-60.
32. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1194-203.
33. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2014;370:980.
34. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury: historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011;1:28.
35. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine — reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357:2189-94.

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

CLINICAL TOLERANCE TO THE OXYGENATION STRATEGY:

Table S5. Assessment of tolerance to the oxygenation strategy at inclusion and 1 hour after inclusion *				
	High-Flow Oxygen group (n=106)	Standard Oxygen group (n=94)	NIV group (n=110)	P Value
Respiratory patient-discomfort at inclusion – mm †	38±31	44±29	46±30	0.20
Respiratory patient-discomfort at H1– mm †	29±26	40±29	43±29	<0.01
Grade of dyspnea at H1‡				<0.001
Marked improvement – no. (%)	19 (22.1)	5 (6.8)	13 (14.3)	
Slight improvement– no. (%)	46 (53.5)	26 (35.1)	40 (44.0)	
No change– no. (%)	18 (20.9)	33 (44.6)	23 (25.3)	
Slight deterioration – no. (%)	3 (3.5)	9 (12.2)	8 (8.8)	
Marked deterioration – no. (%)	0 (0.0)	1 (1.3)	7 (7.7)	
Respiratory rate– breaths/min				
H1	28±7	31±7	31±8	<0.01
H6	27±7	29±8	29±7	0.13
PaO ₂ – mm Hg				<0.05
H1	106±66	91±32	118±72	<0.05
H6	90±35	93±36	111±59	<0.01
FiO ₂ §				
H1	0.82±0.21	0.66±0.16	0.67±0.24	<0.001
H6	0.75±0.22	0.64±0.18	0.63±0.21	<0.001
PaO ₂ :FiO ₂ ratio– mm Hg				
H1	133±73	146±69	183±83	<0.001
H6	130±60	161±77	186±85	<0.001
PaCO ₂ – mmHg				
H1	35±7	35±6	35±7	0.84

H6	36±7	36±6	35±6	0.69
pH				
H1	7.45±0.05	7.44±0.06	7.43±0.06	<0.05
H6	7.44±0.05	7.43±0.06	7.44±0.05	0.33

* Evolution strategy was assessed in 251 patients.

†The intensity of respiratory patient-discomfort was collected immediately after the end of each oxygenation strategy, by use of an unmarked 100 mm visual analogic scale (VAS) that had ends marked with "no discomfort" and "maximal imaginable discomfort".

‡The response to strategy was collected by asking patients to grade the effect of the strategy assigned on their dyspnea: +2, marked improvement, +1, slight improvement, 0, no change, -1, slight deterioration and -2, marked deterioration.

§ FiO₂ was measured in 287 at H1 and 265 at H6 and estimated in the remaining patients as follows: (oxygen flow L/min) x 0.3 + 0.21.



Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy*

Jean-Pierre Frat, MD^{1,2,3}; Stéphanie Ragot, PhD^{4,5,6}; Rémi Coudroy, MD^{1,2,3}; Jean-Michel Constantin, PhD^{7,8}; Christophe Girault, MD⁹; Gwénaél Prat, MD¹⁰; Thierry Boulain, MD¹¹; Alexandre Demoule, PhD^{12,13}; Jean-Damien Ricard, PhD^{14,15,16}; Keyvan Razazi, MD¹⁷; Jean-Baptiste Lascarrou, MD¹⁸; Jérôme Devaquet, MD¹⁹; Jean-Paul Mira, PhD²⁰; Laurent Argaud, PhD²¹; Jean-Charles Chakarian, MD²²; Muriel Fartoukh, PhD²³; Saad Nseir, PhD²⁴; Alain Mercat, PhD²⁵; Laurent Brochard, MD^{26,27}; René Robert, PhD^{1,2,3}; Arnaud W. Thille, PhD^{1,2,3}, for the REVA network

*See also p. 330.

¹CHU de Poitiers, Réanimation Médicale, Poitiers, France.

²INSERM, CIC-1402, équipe 5 ALIVE, Poitiers, France.

³Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, Poitiers, France.

⁴INSERM, CIC-1402, Biostatistics, Poitiers, France.

⁵CIC-1402, Poitiers, France.

⁶Université de Poitiers, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers, Poitiers, France.

⁷CHU Clermont-Ferrand, Pôle de Médecine Périopératoire, Clermont-Ferrand, France.

⁸R2D2, EA-7281, Auvergne University, Clermont-Ferrand, France.

⁹Department of Medical Intensive Care, Normandie Univ, UNIROUEN, EA3830-GRHV, Rouen University Hospital, Rouen, France.

¹⁰CHU de la Cavale Blanche, Service de Réanimation Médicale, Brest, France.

¹¹Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Réanimation médico-chirurgicale, Orléans, France.

¹²Groupe Hospitalier Universitaire Pitié Salpêtrière, Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, Paris, France.

¹³Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Paris, France.

¹⁴Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, F-92700, Colombes, France.

¹⁵Université Paris Diderot, UMR IAME 1137, Sorbonne Paris Cité, F-75018, Paris, France.

¹⁶INSERM, IAME 1137, F-75018, Paris, France.

¹⁷AP-HP, Hôpitaux universitaires Henri Mondor, DHU A-TVH, Service de Réanimation Médicale, Créteil, 94010 France, GRC CARMAS, Créteil, France.

¹⁸Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon, Service de Réanimation Polyvalente, La Roche sur Yon, France.

¹⁹Hôpital Foch, Réanimation Polyvalente, Suresnes, France.

²⁰Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Universitaire de Paris Centre, Hôpital Cochin, Réanimation Médicale, and Université Paris Descartes, Paris, France.

²¹Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Universitaire Edouard Herriot, Service de Réanimation Médicale, Lyon, France.

Copyright © 2017 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002818

²²Centre Hospitalier de Roanne, Réanimation Polyvalente, Roanne, France.

²³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Service de Réanimation, Paris, France.

²⁴CHU de Lille, Centre de Réanimation, Université de Lille, Faculté de Médecine, Lille, France.

²⁵CHU Angers, Département de Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Angers, France.

²⁶Keenan Research Centre and Critical Care Department, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada.

²⁷Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

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>).

This study was coordinated at Réanimation Médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France and performed in 23 centers in France and Belgium.

Dr. Frat reports grants, personal fees, and nonfinancial support from the "Fisher & Paykel HealthCare" firm, during the conduct of the study; personal fees and nonfinancial support from SOS oxygène, outside the submitted work. Dr. Coudroy reports nonfinancial support from MSD, outside the submitted work. Dr. Girault reports nonfinancial support and other from Fisher & Paykel Healthcare, during the conduct of the study; personal fees from Fisher & Paykel Healthcare, outside the submitted work. Dr. Demoule reports personal fees from Covidien, grants and personal fees from Maquet, grants from Philips, personal fees from MSD, nonfinancial support from Dräger, outside the submitted work. Dr. Ricard reports coverage by Fisher & Paykel Healthcare of expenses to attend scientific meetings. Dr. Mercat reports personal fees from Faron Pharmaceuticals, personal fees from Air Liquide Medical Systems, grants and personal fees from Fisher-Paykel, grants and personal fees from Covidien, outside the submitted work. In addition, Dr. Mercat has a patent General Electric licensed. Dr. Brochard reports grants and nonfinancial support from Fisher & Paykel, grants and nonfinancial support from Covidien, nonfinancial support from Philips, nonfinancial support from Maquet, nonfinancial support from General Electric, grants from Air Liquide, outside the submitted work. Dr. Robert reports nonfinancial support from Fresenius Medical Care, from Baxter Gambro, outside the submitted work. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: jean-pierre.frat@chu-poitiers.fr

Objectives: In patients with acute hypoxemic respiratory failure, noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula oxygen are alternative strategies to conventional oxygen therapy. Endotracheal intubation is frequently needed in these patients with a risk of delay, and early predictors of failure may help clinicians to decide early. We aimed to identify factors associated with intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with different noninvasive oxygenation techniques.

Design: Post hoc analysis of a randomized clinical trial.

Setting: Twenty-three ICUs.

Patients: Patients with a respiratory rate greater than 25 breaths/min and a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio less than or equal to 300 mm Hg.

Intervention: Patients were treated with standard oxygen, high-flow nasal cannula oxygen, or noninvasive ventilation.

Measurement and Main Results: Respiratory variables one hour after treatment initiation. Under standard oxygen, patients with a respiratory rate greater than or equal to 30 breaths/min were more likely to need intubation (odds ratio, 2.76; 95% CI, 1.13–6.75; $p = 0.03$). One hour after high-flow nasal cannula oxygen initiation, increased heart rate was the only factor associated with intubation. One hour after noninvasive ventilation initiation, a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio less than or equal to 200 mm Hg and a tidal volume greater than 9 mL/kg of predicted body weight were independent predictors of intubation (adjusted odds ratio, 4.26; 95% CI, 1.62–11.16; $p = 0.003$ and adjusted odds ratio, 3.14; 95% CI, 1.22–8.06; $p = 0.02$, respectively). A tidal volume above 9 mL/kg during noninvasive ventilation remained independently associated with 90-day mortality.

Conclusions: In patients with acute hypoxemic respiratory failure breathing spontaneously, the respiratory rate was a predictor of intubation under standard oxygen, but not under high-flow nasal cannula oxygen or noninvasive ventilation. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ below 200 mm Hg and a high tidal volume greater than 9 mL/kg were the two strong predictors of intubation under noninvasive ventilation. (*Crit Care Med* 2018; 46:208–215)

Key Words: acute respiratory failure; high-flow nasal cannula; high-flow oxygen therapy; intubation; noninvasive ventilation

Patients admitted to the ICU for acute hypoxemic respiratory failure may receive different forms of noninvasive oxygenation techniques including face mask oxygen, noninvasive ventilation (NIV) (1, 2) and high-flow nasal cannula (HFNC) (3), with the aim of avoiding endotracheal intubation. The use of NIV in these patients is debated because intubation rates remain high (around 40–50%) and mortality rates reach 50% when NIV fails (4–9). NIV and HFNC have been suggested to potentially delay intubation by masking signs of respiratory distress (6, 10, 11).

A multicenter randomized controlled trial comparing different strategies of oxygenation recently found that patients with acute hypoxemic respiratory failure treated by HFNC had a lower mortality rate than those treated by HFNC associated with NIV, a finding possibly explained by a lower intubation rate in severe hypoxemic patients treated by HFNC (8).

This result could lead to consideration of HFNC as a potential first-line strategy for the management of acute hypoxemic respiratory failure and also raises the question of the safety of NIV in the same group. In the recent large international Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE) study, severe hypoxemic patients who failed NIV had a higher mortality rate (approximately 43%) than those invasively ventilated (9).

With these data in mind, identification of factors associated with intubation under these techniques may help the clinician to avoid an unnecessary and potentially harmful prolongation of a noninvasive strategy of oxygenation (6, 11). Indeed, the factors predicting intubation after NIV failure have been identified only from cohort studies or surveys (4, 6, 7, 11). They include disease severity and variables that are considered, per se, as intubation criteria and are consequently poor predictors for an early decision to intubate. On the other hand, few studies to date have assessed risk factors of intubation in patients treated with HFNC.

Therefore, in a post hoc analysis of a large-scale randomized controlled trial, we aimed to identify early factors associated with intubation and 90-day mortality in patients admitted to the ICU for acute hypoxemic respiratory failure and treated with a noninvasive strategy of oxygenation, including standard oxygen, HFNC, and NIV.

Some of the results of this post hoc analysis have been reported under abstract form at the 2017 meeting of the French Intensive Care Society in Paris, France (12).

MATERIAL AND METHODS

Study Population and Design

We performed a post hoc analysis of a randomized controlled trial conducted in 23 centers in France and Belgium (8). In this study, 310 patients admitted to ICU with acute respiratory failure were randomly assigned to receive a treatment by standard oxygen, HFNC, or NIV. All patients had a respiratory rate of more than 25 breaths/min, a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio below or equal to 300 mm Hg, and a Paco_2 not higher than 45 mm Hg. The main exclusion criteria were severe neutropenia, acute-on-chronic respiratory failure, cardiogenic pulmonary edema, shock, or altered consciousness.

The original trial was approved by ethics committees at Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers for French study sites and at Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, for the site in Belgium. Written informed consent was obtained from all the patients, their next of kin, or another surrogate decision maker as appropriate. According to the French law, this secondary analysis of the original study did not need ethics approval.

Oxygen Strategies

Standard oxygen was applied continuously through a nonrebreathing mask at a flow rate of at least 10 L/min. HFNC was applied continuously via large-bore binasal prongs at a gas flow of 50 L/min (Optiflow; Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). NIV was delivered through a face mask at least

8 hours minimum per day interspaced with HFNC between NIV sessions. Pressure-support level was adjusted to obtain a tidal volume between 7 and 10 mL/kg of predicted body weight (PBW), whereas positive end-expiratory pressure (PEEP) was adjusted around 5 cm H₂O and then readjusted according to hypoxemia. Whatever the strategy chosen, gas flow, F_{IO₂}, and/or PEEP level were set to maintain pulse oxymetry (SpO₂) greater than or equal to 92%.

Data Collection and Predetermined Criteria for Intubation

Clinical variables, ventilatory variables, and blood gas samples were collected at baseline during spontaneous breathing with a nonbreathing mask and 1 hour after initiation (H1) of the allocated treatment by the randomization (standard oxygen, HFNC, or NIV).

Criteria for endotracheal intubation were predetermined and consisted in 1) signs of persisting or worsening respiratory failure including at least two of the following criteria: respiratory rate above 40 breaths/min, lack of improvement of signs of high respiratory muscle workload, development of copious tracheal secretions, pH below 7.35, or SpO₂ below 90% for more than 5 minutes; 2) hemodynamic instability; or 3) deterioration of neurologic status (8).

Study Outcomes

Our main outcome was to identify early factors associated with intubation, that is, at baseline and 1 hour after initiation of each treatment. The second outcome was to identify factors associated with mortality at day 90.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean $\pm$ SD or median (25–75th percentiles) when appropriate. Qualitative variables were expressed as frequency and percentage.

Intubated and not intubated patients were compared using the chi-square for categorical variables and the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Categorization of quantitative data was performed using a receiver operating characteristic curve and Youden's index.

Variables associated with intubation were assessed by means of multivariate logistic regression analyses, and results are given as odds ratio (OR) with their 95% CIs. Variables associated with mortality at 90 days were assessed by means of Cox proportional hazard regression analysis, and results are given as hazard ratio with 95% CI. A backward manual selection procedure was performed for the maximal model using all factors associated with outcomes with a *p* value of less than 0.10. All interactions were tested. The final model included variables significantly associated with intubation and mortality.

Concordance (*c*) index was calculated to indicate discrimination ability of models: area under the curve for the logistic regression and concordance for survival time data (SAS macro by Kremers, Walter, September 18, 2008).

A two-tailed *p* value of less than 0.05 was considered as statistically significant. All analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Characteristics of Patients and Treatments

Of the 310 patients included in the study, 72 patients (23%) had mild hypoxemia (Pao₂/F_{IO₂} ratio between 201 and 300 mm Hg), 165 patients (53%) had moderate hypoxemia (Pao₂/F_{IO₂} ratio between 101 and 200 mm Hg), and 73 patients (24%) had severe hypoxemia (Pao₂/F_{IO₂} ratio $\leq$ 100 mm Hg) (Table 1; and e-Table 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>).

Among the 310 patients, 94 patients were treated with standard oxygen, 106 with HFNC, and 110 with NIV. The mean gas flow was 13 ± 5 L/min in patients treated with standard oxygen and 48 ± 11 L/min in those treated with HFNC, with a F_{IO₂} 0.82 ± 0.20 . In patients treated with NIV, levels of pressure support and PEEP were 8 ± 3 and 5 ± 1 cm H₂O, respectively, with F_{IO₂} 0.67 ± 0.24 , resulting in a mean expired tidal volume of 560 ± 180 mL 1 hour after NIV initiation. The median of expired tidal volume was 8.7 mL/kg (7.3–10.4 mL/kg) of PBW. The duration of NIV was 8 hours (4–12 hr) at day 1 and 8 hours (4–13 hr) at day 2.

In the overall population, 45% (139/310 patients) needed intubation. The main reason for intubation consisted in signs of persisting or worsening respiratory failure in 92% of the cases (128 of the 139 intubated patients). Patients who needed intubation had higher respiratory rate and lower Pao₂ at baseline than the others and were more likely to have bilateral pulmonary infiltrates (Table 1).

Factors Associated With Intubation in Patients Treated With Standard Oxygen

In patients treated with standard oxygen, 47% (44/94 patients) needed intubation. Patients who needed intubation had higher respiratory rate and were more likely to have bilateral pulmonary infiltrates than the others (Table 2; and e-Table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>). After multivariate logistic regression analysis, the only factor independently associated with intubation was a respiratory rate greater than or equal to 30 breaths/min under standard oxygen 1 hour after initiation: OR, 2.76 (95% CI, 1.13–6.75; *p* = 0.03) (Table 3).

Factors Associated With Intubation in Patients Treated With HFNC

In patients treated with HFNC, 38% (40/106 patients) needed intubation. One hour after initiation of HFNC, no respiratory variable was associated with intubation (Table 2; and e-Table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>). After multivariate logistic regression analysis, the only factor independently associated with intubation was increased heart rate 1 hour after initiation: OR, 1.03 (95% CI, 1.01–1.06; *p* < 0.01) (Table 3).

Factors Associated With Intubation in Patients Treated With NIV

In patients treated with NIV, 50% (55/110 patients) needed intubation. Although pressure support and PEEP levels were similar between the patients who were intubated and the others,

TABLE 1. Comparison of Baseline Characteristics of Patients Who Required or Not Intubation

Demographic and Clinical Data	Not Intubated (n = 171)	Intubated (n = 139)	p
Characteristics of the patients			
Age (yr), mean $\pm$ sd	60 $\pm$ 17	62 $\pm$ 17	0.17
Male sex, n (%)	112 (65)	100 (72)	0.22
Body mass index, kg/m ² , mean $\pm$ sd	26 $\pm$ 5	26 $\pm$ 6	0.88
Simplified Acute Physiologic Score II at inclusion, points, mean $\pm$ sd	25 $\pm$ 9	26 $\pm$ 9	0.11
Immunosuppression, n (%)	44 (26)	38 (27)	0.75
Bilateral pulmonary infiltrates, n (%)	125 (73)	119 (86)	0.007
Community-acquired pneumonia, n (%)	112 (65)	85 (61)	0.43
Clinical variables at baseline, mean $\pm$ sd			
Respiratory rate, breaths/min	32 $\pm$ 6	33 $\pm$ 7	0.03
Heart rate, beats/min	104 $\pm$ 19	108 $\pm$ 19	0.05
Systolic arterial pressure, mm Hg	128 $\pm$ 24	128 $\pm$ 20	0.98
Arterial blood gas at baseline, mean $\pm$ sd			
pH, units	7.43 $\pm$ 0.06	7.44 $\pm$ 0.06	0.24
Paco ₂ , mm Hg	35 $\pm$ 6	35 $\pm$ 6	0.56
Pao ₂ , mm Hg	93 $\pm$ 35	83 $\pm$ 30	0.009
Pao ₂ /Fio ₂ ratio, mm Hg	162 $\pm$ 83	147 $\pm$ 73	0.12
Degree of severity of hypoxemia at baseline, n (%) (mm Hg)			0.08
Pao ₂ /Fio ₂ 201–300	48 (28)	24 (17)	
Pao ₂ /Fio ₂ 101–200	86 (50)	79 (57)	
Pao ₂ /Fio ₂ $\leq$ 100	37 (22)	36 (26)	
Oxygenation strategies, n (%)			0.18
Noninvasive ventilation	55 (50)	55 (50)	
High-flow nasal cannula oxygen therapy	66 (62)	40 (38)	
Standard O ₂ therapy	50 (47)	44 (53)	

the expired tidal volume 1 hour after NIV initiation was higher and more frequently exceeded 9 mL/kg of PBW in patients who needed intubation (**Fig. 1**; Table 2; and **e-Table 4**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>). After multivariate logistic regression analysis, the two factors independently associated with intubation were a Pao₂/Fio₂ ratio 1 hour after NIV initiation less than 200 mm Hg and an expired tidal volume exceeding 9 mL/kg of PBW 1 hour after NIV initiation: adjusted OR (aOR), 4.26 (95% CI, 1.62–11.16; $p = 0.003$) and aOR 3.14 (95% CI, 1.22–8.06, $p = 0.02$), respectively (Table 3).

Factors Associated With 90-Day Mortality

Mortality rates at day 90 were 27% (66/310 patients) in the overall population and 47% (66/139 patients) in patients who needed intubation (**e-Table 5**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>).

The interval between inclusion and intubation did not differ between patients who survived and those who died among groups: 16 hours (9–23 hr) versus 16 hours (15–28 hr) in NIV group ($p = 0.40$) (**Fig. 2**), 22 hours (12–29 hr) versus 21 hours (17–25 hr) in HFNC group ($p = 0.99$) and 17 hours (12–29) versus 18 hours (9–26 hr) in standard oxygen group ($p = 0.60$), respectively.

Patients who died were older, were more severe as indicated by higher Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II, were more frequently immunocompromised, and were more frequently treated with standard oxygen or NIV (**e-Table 5**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>). After Cox proportional hazard regression analysis, SAPS II was the only factor associated with mortality in patients treated with HFNC or standard oxygen. In patients treated with NIV, a tidal volume above 9 mL/kg of PBW 1 hour

TABLE 2. Comparison of Ventilatory Variables 1 Hour After Initiation of Standard Oxygen, Noninvasive Ventilation, or High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Patients Who Required or Not Intubation

Ventilatory Data at 1 Hr	Not Intubated	Intubated	p
Patients treated by standard O ₂ therapy	n = 50	n = 44	
Respiratory rate, breaths/min, mean ± sd	30 ± 7	33 ± 7	0.007
Respiratory rate ≥ 30 breaths/min ^a , n, n total	22/50	29/41	0.01
Respiratory patient discomfort ^b , mm, mean ± sd	34 ± 27	46 ± 29	0.06
Gas flow, L/min, mean ± sd	13 ± 3	15 ± 7	0.08
FiO ₂ , %, mean ± sd	59 ± 20	57 ± 24	0.56
Pao ₂ /Fio ₂ ratio, mm Hg, mean ± sd	157 ± 70	133 ± 67	0.14
Patient treated by high-flow nasal cannula oxygen therapy	n = 66	n = 40	
Respiratory rate, breaths/min, mean ± sd	27 ± 8	29 ± 5	0.18
Respiratory rate ≥ 30 breaths/min ^a , n, n total	23/65	18/39	0.28
Respiratory patient discomfort ^b , mm, mean ± sd	25 ± 23	36 ± 29	0.05
Gas flow, L/min, mean ± sd	47 ± 11	48 ± 18	0.87
FiO ₂ , %, mean ± sd	82 ± 20	82 ± 21	0.99
Pao ₂ /Fio ₂ ratio, mm Hg, mean ± sd	143 ± 78	119 ± 62	0.12
Patients treated by noninvasive ventilation	n = 55	n = 55	
Respiratory rate, breaths/min, mean ± sd	29 ± 8	32 ± 8	0.09
Respiratory rate ≥ 30 breaths/min, n, n total	21/53	34/54	0.015
Respiratory patient discomfort ^b , mm, mean ± sd	40 ± 26	46 ± 32	0.27
Pressure-support ^a , cm H ₂ O, mean ± sd	8.2 ± 2.9	8.7 ± 2.6	0.36
Positive end-expiratory pressure ^a , cm H ₂ O, mean ± sd	5.1 ± 1.9	4.9 ± 1.1	0.70
FiO ₂ , %, mean ± sd	63 ± 23	71 ± 23	0.10
Pao ₂ /Fio ₂ ratio, mm Hg, mean ± sd	211 ± 88	154 ± 67	< 0.001
Expired tidal volume, mL/kg of PBW, median (IQR)	8.3 (6.9–9.5)	9.2 (8.1–12.5)	0.02
Expired tidal volume > 9 mL/kg of PBW, n, n total	14/47	25/43	< 0.01

IQR = interquartile range, PBW = predicted body weight.

^aRespiratory rate was collected in 107/110, 104/106, and 91/94 patients, respectively in noninvasive ventilation (NIV), high-flow nasal cannula oxygen, and standard O₂ group; pressure level, positive end-expiratory pressure levels were collected in 103/110 and FiO₂ in 108/110 patients in NIV group.

^bThe intensity of respiratory patient discomfort was collected 1 hour after having started each oxygenation strategy, by use of an unmarked 100 mm Visual Analogic Scale that had ends marked with "no discomfort" and "maximal imaginable discomfort."

after NIV initiation remained independently associated with mortality, aOR 4.51 (95% CI, 1.6–12.6; *p* = 0.004), even after adjustment on severity score (**e-Table 6**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/C967>).

expired tidal volume exceeding 9 mL/kg of PBW 1 hour after NIV initiation were the two strong predictors of intubation. A high tidal volume 1 hour after NIV initiation remained independently associated with mortality.

DISCUSSION

This post hoc analysis including patients with acute hypoxemic respiratory failure showed that under standard oxygen, a respiratory rate 1 hour after initiation above 30 breaths/min to be the only predictor of intubation. Under HFNC, no respiratory variable was associated with intubation, and the only predictor of intubation was a high heart rate 1 hour after HFNC initiation. Under NIV, a Pao₂/Fio₂ less than 200 mm Hg and an

Early Predictors of Intubation

Most of the factors predicting intubation previously described, such as severe hypoxemia, shock, or altered consciousness, are themselves intubation criteria (1, 6, 7, 9, 13, 14) and are poor predictors for early decision to intubate. It was previously found that patients with criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and severe hypoxemia had an increased risk of intubation as compared to others (7, 14). However,

TABLE 3. Multivariate Logistic Regression Analyses of Factors Associated With Intubation

Risk Factors	OR (95% CI)	p
In patients treated with conventional O ₂ therapy by nonrebreathing mask ^a		
Respiratory rate ≥ 30 breaths/min at H1	2.76 (1.13–6.75)	0.03
In patients treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy ^a		
Heart rate at H1 (per beat/min)	1.03 (1.01–1.06)	< 0.01
In patients treated with noninvasive ventilation ^{ab}		
Tidal volume > 9 mL/kg of predicted body weight at H1	3.14 (1.22–8.06)	0.02
Pao ₂ /Fio ₂ ≤ 200 mm Hg at H1	4.26 (1.62–11.16)	0.003

^a(c) Index values for the discrimination ability to predict intubation (area under the curve) are 0.634, 0.657, and 0.726, respectively, in conventional O₂ therapy by nonrebreathing mask, high-flow nasal cannula oxygen therapy, and noninvasive ventilation groups.

^bThere was no interaction between tidal volume, Pao₂/Fio₂, and intubation, $p_{\text{interaction}} = 0.27$.

Variables entered in the maximal model of logistic regression were as follows:

In patients treated with standard O₂: bilateral pulmonary infiltrates; respiratory rate ≥ 30 breaths/min 1 hr after standard O₂ initiation (at H1), respiratory patient discomfort at H1, heart rate at H1.

In patients treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFNC): heart rate 1 hour after HFNC initiation (at H1), systolic arterial pressure at H1, patient discomfort at H1, and class of Pao₂/Fio₂ ratio at H1.

In patients treated with noninvasive ventilation (NIV): immunosuppression status; heart rate 1 hour after NIV initiation (at H1), respiratory rate ≥ 30 breaths/min at H1, class of Pao₂/Fio₂ ratio at H1, and tidal volume exceeding 9 mL/kg of predicted body weight at H1.

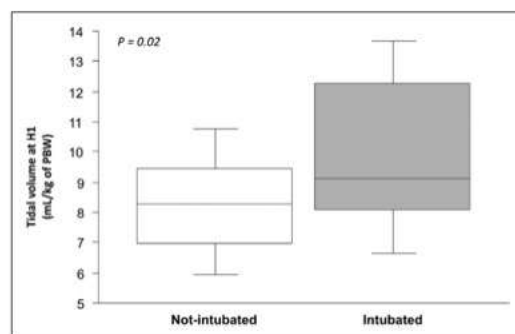


Figure 1. Box plots showing median tidal volumes (25–75th percentiles) in mL/kg of predicted body weight (PBW) 1 hour after noninvasive ventilation initiation in patients who were not intubated (white) and in those who were intubated (gray). The tidal volumes were significantly higher in patients who needed intubation as compared to the others: 8.3 mL/kg (6.9–9.5) of PBW versus 9.2 (8.1–12.5), $p = 0.02$.

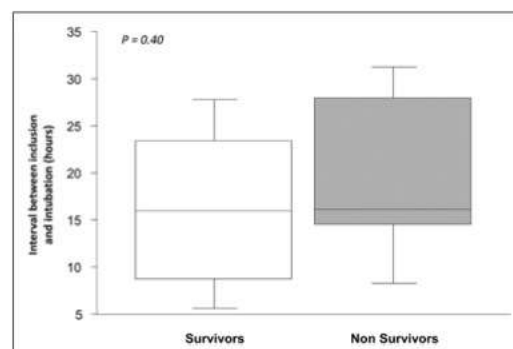


Figure 2. Box plots showing the median delay (25–75th percentiles) in hours between noninvasive ventilation (NIV) initiation and intubation in survivors (white) and nonsurvivors (gray). This delay did not significantly differ between the two groups with a median delay of 16 hr (9–23) versus 16 (15–28) in NIV group ($p = 0.40$).

the patients included in our study and not treated first with mechanical ventilation did not fully fulfill criteria for ARDS. We found that bilateral pulmonary infiltrates at baseline were more frequent in patients who were intubated. However, this variable could not help to predict the need for intubation after initiation of oxygenation strategies while severity of hypoxemia was a predictor of intubation only in patients treated with NIV. Therefore, variables related to severity of the initial disease seem not to be applicable in our study to predict intubation. Rather than factors associated with disease severity, the clinical variables related to response therapy after 1 hour were those that help to predict intubation in the different oxygen delivery strategies.

Predictors of intubation under HFNC have been poorly assessed. It was recently found in an observational study that

low ratio of SpO₂/Fio₂-to-respiratory rate was a good predictor of intubation (15). However, this index was calculated after 12 hours of treatment, thereby limiting its interest early in patient management. In our study, no respiratory variable monitored after HFNC initiation was associated with intubation. However, this index was calculated after 12 hours of treatment, thereby limiting its interest early in patient management.

Several studies have suggested that delayed intubation could be associated with higher mortality by masking signs of respiratory distress under NIV (6, 11, 16) as well as under HFNC (10). We did not confirm these results. In our study, the median time to intubation was less than 24 hours after inclusion, and this delay did not differ between survivors and non-survivors, either under NIV or under HFNC.

Monitoring Tidal Volume Under NIV

The strategy associating NIV sessions interspaced with HFNC was initially chosen to improve comfort and tolerance under NIV (14, 17) and to preserve a low level of positive pressure under HFNC between two NIV sessions thereby avoiding alveolar derecruitment (18, 19). The poor outcome of patients treated by this strategy seems related to NIV. We observed that patients who needed intubation were more likely to generate high tidal volumes at NIV initiation than those who did not. Pressure-support levels did not differ between the two groups, and therefore, the high tidal volumes generated under NIV were probably the consequence of high respiratory drive and subsequent high patient inspiratory effort. This may reflect a higher severity of the respiratory disease, but patients who needed intubation under NIV did not exhibit higher severity scores or higher respiratory rates than the others, that is, the usual criteria to assess severity at bedside.

As mortality was higher with NIV than with HFNC alone, we cannot exclude that high tidal volumes and subsequent high transpulmonary pressures may, *per se*, further worsen a preexisting lung insult by inducing superimposed ventilator-induced lung injury (20). Indeed, although barotrauma and worsening of lung injury have been largely demonstrated under invasive mechanical ventilation (21), mechanisms of self-inflicted lung injury due to high transpulmonary pressures may also occur during spontaneous ventilation (22). After multivariate analysis, a tidal volume above 9 mL/kg of PBW was a variable independently associated with intubation. Although we adjusted pressure-support to obtain an expired tidal volume between 7 and 10 mL/kg of PBW, 25% of patients had an expired tidal volume exceeding 10 mL/kg of PBW. Similar findings have recently been reported by Carteaux et al (23) in patients with acute respiratory failure treated with NIV. Although the authors aimed to target a tidal volume between 6 and 8 mL/kg of PBW under NIV, they observed that nearly half of the patients had a tidal volume above 10 mL/kg of PBW. In this study, patients with a tidal volume exceeding 9.5 mL/kg of PBW, a value close to that which we reported, had an increased risk of intubation as compared to the others (23). In our study, a high tidal volume from NIV initiation was also independently associated with mortality, even after adjustment on severity score at admission. It is well established that mortality of patients with ARDS under invasive mechanical ventilation is lower using low tidal volumes approximating 6 mL/kg of PBW (24). Even in patients without strict criteria for ARDS, the use of low tidal volumes may reduce the risk of developing ARDS (25). Although this hypothesis needs to be confirmed by physiologic studies, a better prognosis for patients treated by HFNC alone might result in part from lower tidal volumes and lower levels of transpulmonary pressures (20).

Clinical Implications and Limitations

Obviously, these results do not allow definitive conclusions on the direct impact of tidal volumes under NIV on outcome of patients with acute hypoxemic respiratory failure, but they may help clinicians in the decision process for intubation. Very

few studies have assessed the real tidal volumes generated by patients with acute respiratory failure treated with HFNC, and we have not identified any clear early factor predicting HFNC failure. The first limitation of our study is due to the post hoc nature of the analysis and to the tidal volume missing data at NIV initiation (18%). However, our findings came from the largest randomized controlled trial on acute respiratory failure conducted in ICUs. Patients included in the study mainly had severe hypoxemic community-acquired pneumonia without any nonrespiratory organ dysfunction. Therefore, our results may be applicable only to this homogeneous population. Finally, our patients received discontinuous sessions of NIV with relatively low levels of PEEP, and the impact of NIV on outcome might be different using different forms of application of NIV. NIV applied continuously with high PEEP, low pressure-support levels, as recently reported by Patel et al (26) using a helmet, could be safer, but it also needs to be associated with close monitoring of tidal volume to ensure lung protection.

CONCLUSION

In conclusion, a high respiratory rate in patients treated with standard oxygen 1 hour after initiation was a factor associated with intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure, while no respiratory variable was identified to predict HFNC failure. A high tidal volume 1 hour after NIV initiation was independently associated with intubation and remained independently associated with mortality at day 90. When the tidal volume is so elevated, clinicians should be cautious concerning NIV prolongation, which could entail an increased risk of volotrauma.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank all the coinvestigators: CHU de Poitiers: Delphine Chatellier, Anne Veinstein; CHU de Clermont-Ferrand: Sandrine Thibault, Sébastien Perbet; CHU de Brest: Anne Renault, Nicolas Bizien; CHU d'Angers: Pierre Asfar, Marc Pierrot; CHR Orléans: Dalila Benzekri, Anne Bretagne; CHU de Rouen: Dorothee Carpentier, Gaëtan Beduneau; Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris: Elise Morawiec, Alexandre Duguet; Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon: Jean Reignier, Jean-Baptiste Lascarrou; Hôpital Foch, Suresnes: Alexis Soummer, Antony Lancelleur; CHRU de Lille: Benoit Voisin, Emmanuelle Jaillette; Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, CHU Henri Mondor, Créteil: Guillaume Carteaux, Armand Mekontso-Dessap; Groupe Hospitalier Universitaire Cochin, Paris: Julien Charpentier, Guillaume Gery; Groupement Hospitalier Universitaire Edouard Herriot, Lyon: Romain Hernu, Martin Cour; Centre Hospitalier Roanne: Pascal Beuret, Mahmoud Kaaki; Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Louis Mourier, Colombes: Romain Miguel-Montanes, Stéphane Gaudry; Clinique Universitaire Saint Luc, UCL, Bruxelles, Belgique: Laurent Fontaine, Emilie Bialais; Centre Hospitalier de Saint Malo: Jean-Paul Gouello; Centre Hospitalier La Rochelle: Olivier Lesieur; CHU Tenon, Paris: Jonathan Messika; CHU de Nancy: Marie Conrad.

REFERENCES

1. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, et al; oVNI Study Group; REVA Network (Research Network in Mechanical Ventilation): Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: Trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 2016; 42:82–92
2. Ozsancak Ugurlu A, Sidhom SS, Khodabandeh A, et al: Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest* 2014; 145:964–971
3. Papazian L, Corley A, Hess D, et al: Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: A narrative review. *Intensive Care Med* 2016; 42:1336–1349
4. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al: A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35:18–25
5. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM: Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: Experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med* 2008; 36:441–447
6. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al: Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012; 38:458–466
7. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, et al: Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013; 17:R269
8. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group: Noninvasive Ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:67–77
10. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al: Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med* 2015; 41:623–632
11. Duan J, Han X, Bai L, et al: Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 2017; 43:192–199
12. Frat JP, Coudroy R, Ragot S, et al: Acute hypoxemic respiratory failure: Which patients need intubation? *Ann Intensive Care* 2017; 7 (Suppl 1):S10
13. Adda M, Coquet I, Darmon M, et al: Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36:2766–2772
14. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al: Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718–1728
15. Roca O, Messika J, Caralt B, et al: Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* 2016; 35:200–205
16. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350:2452–2460
17. Demoule A; Group. atOS: Understanding noninvasive mechanical ventilation success in French and Belgian ICUs. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A5724
18. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al: Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1207–1215
19. Parke R, McGuinness S, Eccleston M: Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009; 103: 886–890
20. Slutsky AS, Ranieri VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2014; 370:980
21. de Prost N, Ricard JD, Saumon G, et al: Ventilator-induced lung injury: Historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care* 2011; 1:28
22. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A: Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:438–442
23. Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al: Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: Role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016; 44:282–290
24. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308
25. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al: Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1651–1659
26. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al: Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2435–2441

Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial



Jean-Pierre Frat, Jean-Damien Ricard, Jean-Pierre Quenot, Nicolas Pichon, Alexandre Demoule, Jean-Marie Forel, Jean-Paul Mira, Rémi Coudroy, Guillaume Berquier, Benoit Voisin, Gwenhaél Colin, Bertrand Pons, Pierre Eric Danin, Jérôme Devaquet, Gwenael Prat, Raphaël Clere-Jehl, Franck Petitpas, Emmanuel Vivier, Keyvan Razazi, Mai-Anh Nay, Vincent Souday, Jean Dellamonica, Laurent Argaud, Stephan Ehrmann, Aude Gibelin, Christophe Girault, Pascal Andreu, Philippe Vignon, Laurence Dangers, Stéphanie Ragot, Arnaud W Thille, for the FLORALI-2 study group* and REVA network

Summary

Background Non-invasive ventilation has never been compared with high-flow oxygen to determine whether it reduces the risk of severe hypoxaemia during intubation. We aimed to determine if preoxygenation with non-invasive ventilation was more efficient than high-flow oxygen in reducing the risk of severe hypoxaemia during intubation.

Methods The FLORALI-2 multicentre, open-label trial was done in 28 intensive care units in France. Adult patients undergoing tracheal intubation for acute hypoxaemic respiratory failure (a partial pressure of arterial oxygen [PaO_2] to fraction of inspired oxygen [FiO_2] ratio of ≤ 300 mm Hg) were randomly assigned (1:1; block size, four participants) to non-invasive ventilation or high-flow oxygen during preoxygenation, with stratification by $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (≤ 200 mm Hg vs > 200 mm Hg). Key exclusion criteria were intubation for cardiac arrest, altered consciousness (defined as a Glasgow coma score of less than eight points), other contraindications to non-invasive ventilation (recent laryngeal, oesophageal, or gastric surgery, and substantial facial fractures), pulse oximetry not available, pregnant or breastfeeding women, and refusal to participate. The primary outcome was the occurrence of severe hypoxaemia (pulse oximetry $< 80\%$) during the procedure, assessed in the intention-to-treat population. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02668458.

Findings Between April 15, 2016, and Jan 8, 2017, 2079 patients were intubated in the 28 participating units, and 322 were enrolled. We excluded five patients with no recorded data, two who withdrew consent or were under legal protection, one who was not intubated, and one who had a cardiac arrest. Of the 313 patients included in the intention-to-treat analysis, 142 were assigned to non-invasive ventilation and 171 to high-flow oxygen therapy. Severe hypoxaemia occurred in 33 (23%) of 142 patients after preoxygenation with non-invasive ventilation and 47 (27%) of 171 with high-flow oxygen (absolute difference -4.2% , 95% CI -13.7 to 5.5 ; $p=0.39$). In the 242 patients with moderate-to-severe hypoxaemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg), severe hypoxaemia occurred less frequently after preoxygenation with non-invasive ventilation than with high-flow oxygen (28 [24%] of 117 patients vs 44 [35%] of 125; adjusted odds ratio 0.56, 0.32 to 0.99, $p=0.0459$). Serious adverse events did not differ between treatment groups, with the most common immediate complications being systolic arterial hypotension (70 [49%] patients in the non-invasive ventilation group vs 86 [50%] patients in the high-flow oxygen group) and chest infiltrate on x-ray (28 [20%] vs 33 [19%]), and the most common late complications being death at day 28 (53 [37%] vs 58 [34%]) and ventilator-associated pneumonia during ICU stay (31 [22%] vs 35 [20%]).

Interpretation In patients with acute hypoxaemic respiratory failure, preoxygenation with non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy did not change the risk of severe hypoxaemia. Future research should explore the effect of preoxygenation method in patients with moderate-to-severe hypoxaemia at baseline.

Funding French Ministry of Health.

Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Tracheal intubation is one of the most common procedures done in intensive care units (ICUs).¹ Unlike

the operating room, intubation procedures in ICUs have a high risk of life-threatening complications, including severe hypoxaemia, neurological or cardiac ischaemia,

Lancet Respir Med 2019;

7: 303–12

Published Online

March 18, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30048-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30048-7)

See Comment page 284

*Collaborators listed in the appendix

CHU de Poitiers, Médecine

Intensive Réanimation, Poitiers,

France (J-P Frat MD,

R Coudroy MD, A W Thille PhD);

équipe S ALIVE (J-P Frat,

R Coudroy, A W Thille)

and Biostatistics (S Ragot PhD),

INSERM, CIC-1402, Poitiers,

France; Faculté de Médecine et

de Pharmacie de Poitiers,

Université de Poitiers, Poitiers,

France (J-P Frat, R Coudroy,

A W Thille, S Ragot); Assistance

Publique des Hôpitaux de Paris,

Hôpital Louis Mourier,

Service de Réanimation Médico-

Chirurgicale, Colombes, France

(J-D Ricard PhD, G Berquier MD);

Université Paris Diderot,

UMR IAME 1137, Sorbonne Paris

Cité, Paris, France (J-D Ricard,

G Berquier); CHU Dijon

Bourgogne, Service de

Médecine Intensive

Réanimation, Dijon, France

(J-P Quenot PhD, P Andreu MD);

Université Bourgogne

France-Comté Lipness Team,

UMR 1231 et INSERM CIC 1432

Epidémiologie Clinique, Dijon,

France (J-P Quenot);

CHU Dupuytren, Réanimation

Polyvalente, Limoges, France

(N Pichon MD, P Vignon PhD);

Assistance Publique-Hôpitaux

de Paris, Groupe Hospitalier

Pitié-Salpêtrière Charles Foix,

Service de Pneumologie et

Réanimation Médicale du

Département R35, Paris, France (A Demoule PhD, L Dangers MD); Sorbonne Université, INSERM, UMR51158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France (A Demoule); Réanimation des Détresses Respiratoires et Infections Sévères, Hôpital Nord-Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France (J-M Forel MD); Aix-Marseille Université, Marseille, France (J-M Forel); Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Universitaire de Paris Centre, Hôpital Cochin, Réanimation Médicale, Paris, France (J-P Mira PhD); Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Paris, France (J-P Mira); CHRU de Lille, Centre de Réanimation, Lille, France (B Voisin MD); Centre Hospitalier Département de La Roche sur Yon, Service de Réanimation Polyvalente, La Roche sur Yon, France (G Collin MD); Service de Réanimation, CHU Point-à-Pitre, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France (B Pons MD); Réanimation Chirurgicale, CHU de Nice, Nice, France (P E Danin MD); INSERM U1065, Team 8, C3M, Nice, France (P E Danin); Hôpital Foch, Réanimation Polyvalente, Suresnes, France (J Devaquet MD); CHU de la Cavale Blanche, Service de Réanimation Médicale, Brest, France (G Prat MD); Service de Réanimation, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France (R Clere-Jehl MD); Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France (R Clere-Jehl); CHU Poitiers, Réanimation Chirurgicale, Poitiers, France (F Petitpas MD); Centre Hospitalier Saint-Joseph-Saint-Luc, Service de Réanimation Polyvalente, Lyon, France (E Vivier MD); Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, CHU Henri Mondor, DHU A-TV8, Service de Réanimation Médicale, Créteil, France (K Razazi MD); Université Paris Est Créteil, Faculté de Médecine de Créteil, Groupe de Recherche Clinique CARMAS, Créteil, France (K Razazi); INSERM, Unité UMR 955, IMRB, Créteil France (K Razazi); Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Service de Médecine Intensive Réanimation, Orléans, France

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed for papers published between Jan 1, 2000, and Oct 1, 2018, using the following search terms: "preoxygenation" OR "preoxygenation" AND "apnoeic oxygenation" AND "non-invasive ventilation". Our search yielded one small randomised control study reporting improved efficacy of non-invasive ventilation in preventing severe hypoxaemia before intubation when compared with standard oxygen using valve-bag mask in patients with acute hypoxaemic respiratory failure. Another study showed a decreased incidence of severe hypoxaemia with high-flow oxygen therapy compared with standard oxygen in a prospective before-after study. However these results were not confirmed in the three randomised controlled trials carried out so far. It, therefore, raises the question of whether non-invasive ventilation, compared with high-flow oxygen therapy, could better prevent severe hypoxaemia during the intubation of patients with hypoxaemic respiratory failure.

Added value of this study

This multicentre, randomised, controlled trial shows that preoxygenation with non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy in patients with ongoing intubation for acute hypoxaemic respiratory failure did not change the risk of

oxygen severe desaturation or other complications.

However, episodes of severe oxygen desaturation were less frequent after preoxygenation with non-invasive ventilation than with high-flow oxygen therapy in the prespecified stratum of patients with severe-moderate hypoxaemia, regardless of previous treatment before randomisation. Additionally, the lowest pulse oximetry was significantly higher after preoxygenation with non-invasive ventilation than with high-flow oxygen.

Implications of all the available evidence

The findings of the FLORALI-2 trial should be explored as an option for preoxygenation before the intubation of patients with severe hypoxaemic respiratory failure. This subgroup of patients represents more than three-quarters of patients with acute hypoxaemic respiratory failure. On the basis of these results and previous studies, preoxygenation with valve-bag facemasks should be replaced by high-flow nasal cannula oxygen therapy or non-invasive ventilation in ICUs before the intubation of patients with acute mild hypoxaemic respiratory failure. However, further studies are needed in a larger population to investigate whether non-invasive ventilation should be used for all patients regardless of their level of hypoxaemia.

and cardiovascular collapse.^{2,3} Severe hypoxaemia occurs in 20–25% of cases, especially in hypoxaemic patients intubated for acute respiratory failure.^{2,4} Cardiac arrest, which is the ultimate catastrophic complication, occurs in 2–3% of intubation procedures in ICUs, and is strongly associated with hypoxaemia or absence of preoxygenation before intubation.¹⁶ Optimisation of preoxygenation might help to secure the procedure by mitigating the risks of severe hypoxaemia and subsequent complications.

Non-invasive ventilation and high-flow nasal cannula oxygen therapy (high-flow oxygen) are two oxygenation devices largely used in ICUs that provide a higher fraction of inspired oxygen (FiO₂) than does standard oxygen.^{7–10} High-flow oxygen enables delivery of continuous high gas flow up to 70 L/min via nasal prongs, resulting in a high FiO₂ (> 0.9) similar to that of a valve-bag mask with reservoir.^{7,11} Another theoretical advantage of high-flow oxygen might be the maintenance of oxygenation during the apnoeic phase of intubation after anaesthetic induction, thereby avoiding hypoxaemia; whereas non-invasive ventilation is removed at this phase. High-flow oxygen has also shown a decreased incidence of severe hypoxaemia during intubation compared with standard oxygen in a prospective before-after study.¹² However, these encouraging results were not confirmed in various randomised controlled trials^{13–15} done to date. Only one randomised controlled study¹⁶ of a small sample of patients with acute hypoxaemic

respiratory failure has shown better efficacy of non-invasive ventilation in preventing severe hypoxaemia, compared with standard oxygen using valve-bag mask. Another study¹⁷ showed a higher rate of severe hypoxaemia with standard oxygen than with non-invasive ventilation in patients previously treated with non-invasive ventilation.

We did a prospective, multicentre, randomised, controlled trial involving patients admitted to an ICU with acute hypoxaemic respiratory failure and undergoing tracheal intubation. We aimed to determine whether non-invasive ventilation could be associated with a lower rate of severe hypoxaemia during the procedure than high-flow oxygen therapy.

Methods

Study design and participants

The FLORALI-2 trial was a non-blinded, multicentre, open-label, parallel-group randomised, controlled trial. Consecutive patients from 28 ICUs in France were randomly assigned to receive either non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy during preoxygenation. Eligible patients were older than 18 years, admitted to the ICU, required intubation, and had acute hypoxaemic respiratory failure according to the following criteria: a respiratory rate greater than 25 breaths per min or signs of respiratory distress, and a partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) to FiO₂ ratio equal to or below 300 mm Hg, regardless of oxygenation strategy.

To calculate the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, we measured FiO_2 under non-invasive-ventilation or high-flow oxygen and estimated FiO_2 under standard oxygen as follows: $\text{FiO}_2 = 0.21 + \text{oxygen flow rate} \times 0.03$.³⁰

Key exclusion criteria were intubation for cardiac arrest, altered consciousness (defined as a Glasgow coma score less than eight points), other contraindications to non-invasive ventilation (recent laryngeal, oesophageal, or gastric surgery, and substantial facial fractures), pulse oximetry not available, pregnant or breastfeeding women, and refusal to participate.

The study protocol was approved for all centres by the ethics committee at Poitiers University Hospital. According to French law and the decision of the ethics committee, no safety committee was required because the interventions used in the study were strategies of preoxygenation that are typically used in clinical practice. Written informed consent was obtained from all patients or next of kin before inclusion in the study. The trial was overseen by a steering committee that presented information regarding the progression and monitoring of the study at Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle Network meetings to all the investigators or research assistants (or both) of the participating centres every 4 months. The steering committee made decisions, endorsed the actions of the clinical research team, and worked with the public funder (University Hospital of Poitiers). Members of the steering committee were not independent and were also members of the scientist committee, who designed the study. Members checked all relevant publications on the field of the study to ensure consistency in continuing the study. However, they had no access to the data collected or the database until it was locked after the monitoring of centres.

The protocol is available in the appendix. Research assistants regularly monitored all centres on-site to check adherence to the protocol and accuracy of the data recorded in accordance with the Good Clinical Practice Guidelines. An investigator at each centre was responsible for enrolling patients in the study, ensuring adherence to the protocol, and completing the electronic case report form.

Randomisation and masking

Randomisation was computer-generated in permuted blocks of four participants (unknown to investigators), with stratification according to the centre and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (≤ 200 mm Hg and > 200 mm Hg). Within 1 h after the validation of inclusion criteria, patients were randomly assigned (1:1), with the use of a centralised web-based management system (G-ERDC, Clinfile, France), to one of either high-flow oxygen therapy or non-invasive ventilation.

Although individual patient assignments could not be masked, the coordinating centre and all the investigators remained unaware of the outcomes of each study group until the data were locked on Oct 11, 2017. Before locking

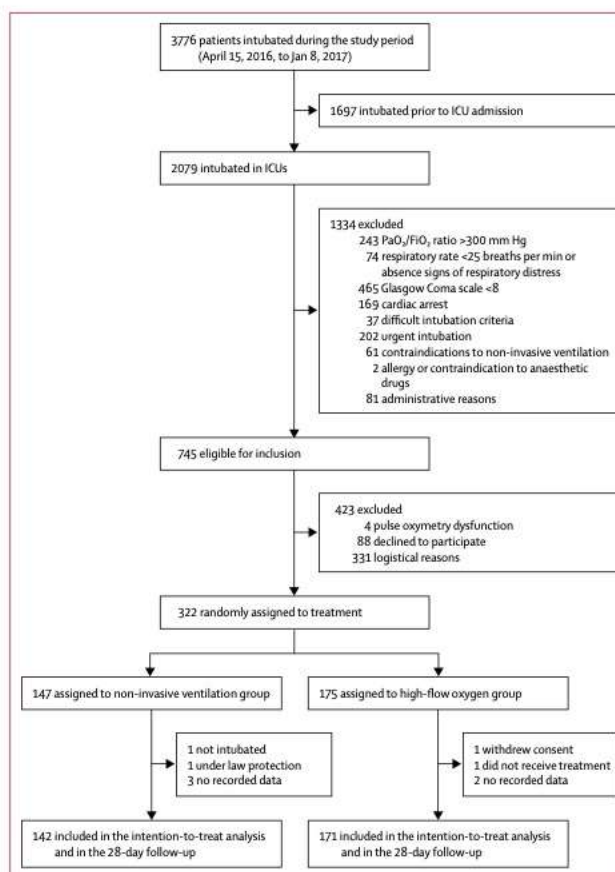


Figure 1: Trial profile

the database and after trial completion, the blind review board (appendix) checked data and decided which patients could be included in the intention-to-treat analysis in accordance with the Good Clinical Practice Guidelines. An adjudication committee, who were unaware of the study groups, reviewed all the data on pulse oximetry that were recorded and stored to analyse the events occurring during the intubation procedure. An independent biostatistician—who was unaware of study outcomes and treatment allocation—collected patient data from the recordings and extracted pulse oximetry curves and values. All analyses were done by the study statistician in accordance with the International Conference on Harmonization and Good Clinical Practice Guidelines. The complete methodology of the study has been previously published.¹⁸

(M-A Nay MD); CHU Angers, Service de Réanimation Médicale et Médecine Hyperbare, Angers, France (V Soudry MD); CHU Nice, Service de Médecine Intensive et Réanimation, Nice, France (J Dellamonica PhD); Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Universitaire Edouard Herriot, Service de Réanimation Médicale, Lyon, France (L Argaud PhD); CHRU de Tours, Médecine Intensive Réanimation, Tours, France (S Ehrmann PhD); Université de Tours, Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires, INSERM U1100, Tours, France

	Non-invasive ventilation (n=142)	High-flow nasal cannula oxygen therapy (n=171)	p value
Age, years	64 (13)	64 (14)	0.74
Sex	..	..	0.24
Male	101 (71%)	111 (65%)	..
Female	41 (29%)	60 (35%)	..
Body-mass index, kg/m ²	27 (7)	27 (6)	0.90
Simplified Acute Physiology Score II*	52 (20)	51 (19)	0.85
Sepsis-related Organ Failure Assessment at inclusion†	5 (3)	6 (3)	0.31
Underlying chronic lung disease	52 (37%)	53 (31%)	0.23
Past upper airway tract cancer	4 (3%)	4 (2%)	0.99
Reason for ICU admission	..	..	0.31
Respiratory primary failure			
Respiratory infection	50 (35%)	60 (35%)	..
COPD exacerbation	8 (6%)	8 (5%)	..
Extra-pulmonary ARDS	4 (3%)	2 (1%)	..
Pulmonary atelectasis	2 (1%)	2 (1%)	..
Other	17 (12%)	16 (9%)	..
Non-respiratory primary failure			
Shock	24 (17%)	42 (25%)	..
Cardiogenic pulmonary oedema	10 (7%)	7 (4%)	..
Neurologic	7 (5%)	6 (4%)	..
Other	13 (9%)	23 (13%)	..
Postoperative	7 (5%)	5 (3%)	..
Oxygen device the last hour before inclusion	..	..	0.90
Standard oxygen	63 (44%)	73 (43%)	..
High-flow nasal cannula oxygen therapy	48 (34%)	57 (33%)	..
Non-invasive ventilation	31 (22%)	41 (24%)	..
Vasopressor support at inclusion	27 (19%)	35 (20%)	0.75
Bilateral pulmonary infiltrates	88 (62%)	106 (62%)	0.98
Respiratory rate, breaths per min	30 (8)	31 (8)	0.35
PaO ₂ :FiO ₂ ratio, mm Hg	142 (65)	148 (70)	0.40
Stratification sub-groups	..	..	0.06
PaO ₂ :FiO ₂ ratio >200 mm Hg	25 (18%)	46 (27%)	..
PaO ₂ :FiO ₂ ratio ≤200 mm Hg	117 (82%)	125 (73%)	..
MACOCHA score‡	..	..	0.83
<3	119 (84%)	144 (84%)	..
≥3	23 (16%)	26 (15%)	..
Cormack III or IV§	13 (9%)	16 (9%)	0.95
Intubation Difficulty Scale¶	..	..	0.53
≤5	121 (85%)	151 (88%)	..
>5	18 (13%)	18 (11%)	..

Data are mean (SD) or n (%). Reason for ICU admission was compared among three classes (respiratory primary failure, non-respiratory primary failure, and postoperative) via χ^2 tests. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. ARDS=acute respiratory distress syndrome. *Calculated from 17 variables at inclusion, information about previous health status, and from information obtained at admission. Scores range from 0 to 163, with higher scores indicating more severe disease.††Scores range from 0 to 24, with higher scores indicating more severe organ failure.‡MACOCHA is calculated from seven variables: Mallampati score III or IV, apnoea syndrome, cervical spine limitation, opening mouth less than 3 cm, coma, hypoxia, and non-trained operator. Scores range from 0 to 12 points, with higher scores indicating higher risk of difficult intubation. §Cormack grade III is defined if no part of the glottis can be seen, but the epiglottis can be seen, grade IV is defined if not even the epiglottis can be exposed. ¶Scores are: 0, easy; 0–5, slight difficulty; and more than 5, moderate to major difficulty for intubation.

Table 1: Baseline characteristics of the Intention-to-treat population, by study group

Procedures

Preoxygenation was done in a semi-recumbent position at 30° for 3–5 min with the technique assigned by randomisation, regardless of the previous technique used for oxygenation. In the non-invasive ventilation group, preoxygenation was delivered via a face mask connected to an ICU ventilator. Pressure-support ventilation was adjusted to obtain an expired tidal volume between 6 mL/kg and 8 mL/kg of predicted bodyweight with a positive end-expiratory pressure of 5 cm H₂O and an FiO₂ of 1.0. Non-invasive ventilation therefore provided oxygenation and ventilation during preoxygenation and between induction and laryngoscopy, but neither oxygenation nor ventilation during laryngoscopy.

In the high-flow oxygen group, preoxygenation was delivered by applying oxygen continuously via binasal prongs, with a gas flow of 60 L/min through a heated humidifier (MR 850; Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) and an FiO₂ of 1.0. Clinicians performed a jaw thrust to maintain a patent upper airway, and continued high-flow oxygen therapy during laryngoscopy until the endotracheal tube was placed into the trachea. High-flow oxygen therefore provided oxygenation but little ventilation during preoxygenation, between induction and laryngoscopy, and also during laryngoscopy.

A management bundle for the intubation procedure was proposed to all of the participating centres (as previously described¹), and included the presence of two operators, systematic fluid loading before intubation (isotonic saline or balanced crystalloids at the discretion of each patient's physician) in the absence of cardiogenic pulmonary oedema, and rapid-sequence induction using etomidate (0.2–0.3 mg/kg) or ketamine (1.5–3.0 mg/kg), combined with rocuronium (0.6–1.0 mg/kg) or succinylcholine (1.0 mg/kg). In cases of unsuccessful intubation, the following algorithm was proposed (with adaptations for local procedures): an introducer first (intubating stylet or Eschmann introducer), then videolaryngoscopy, an intubation laryngeal mask airway, and finally fibrescopy and rescue percutaneous or surgical tracheostomy. After endotracheal intubation, patients were mechanically ventilated with a tidal volume of 6 mL/kg of predicted bodyweight, a respiratory rate of 25–30 breaths per min, a positive end-expiratory pressure of 5 cm H₂O, and an FiO₂ set to maintain a pulse oximetry above 90%.

Outcomes

The primary outcome was the occurrence of an episode of severe hypoxaemia, defined as a decrease in pulse oximetry below 80% for at least 5 s, between the beginning of rapid-sequence induction (end of preoxygenation) and 5 min after confirmation of tracheal intubation by capnography; this outcome was assessed in the intention-to-treat population. To ensure that all centres monitored pulse oximetry equivalently, a dedicated portable pulse oximetry monitor (Nellcor DS 100A; Covidien, Dublin, Ireland) and single-use digital sensors (Max-A-I; Covidien)

were given to all participating centres. Pulse oximetry values were recorded with a 1 Hz frequency (one value of pulse oximetry by second) during the procedure and stored for subsequent analysis.

Secondary outcomes, which were collected at the bedside by physicians, residents, or nurses, were the value of pulse oximetry at the end of preoxygenation and the lowest value during the intubation procedure. Other prespecified outcomes were feasibility of preoxygenation evaluated by a four-point scale (easy, quite easy, quite difficult, difficult), Cormack grade,¹⁹ intubation difficulty scale,²⁰ difficulty for intubation (more than two laryngoscopic attempts to place the endotracheal tube into the trachea or lasting more than 10 min using conventional laryngoscopy, MACOCHA score, and use of alternative management devices),^{20,22} agitation, immediate complications (arterial hypotension, sustained cardiac arrhythmia, bradycardia, cardiac arrest, death, oesophageal intubation, regurgitation, gastric distension, dental injury, and new infiltrate on chest radiograph), and late complications (occurrence of ventilator-associated pneumonia, worsening of SOFA score²¹ from days 1–7, duration of mechanical ventilation, length of stay in ICU, and mortality at day 28).

Statistical analysis

On the basis of the assumption that severe hypoxaemia episodes occur in 25% of patients preoxygenated with high-flow oxygen,^{4,15} we calculated that enrolment of 320 patients would provide the study with 95% power to show an absolute difference of 15% percentage points in the primary outcome between the two groups,^{1,16} at a two-sided alpha level of 0.05.

Analyses were performed in the intention-to-treat population and in prespecified subgroups determined by the stratification variable, moderate-to-severe hypoxaemic patients with a PaO₂/FiO₂ ratio equal to or below 200 mm Hg versus mild hypoxaemic patients with PaO₂/FiO₂ ratio above 200 mm Hg. Baseline characteristics in each study group were analysed as frequencies and percentages for categorical variables and as means and SDs for continuous variables, as appropriate.

We used an unadjusted χ^2 test to compare the primary outcome between the two groups. We assessed heterogeneity of treatment effects across these prespecified subgroups by testing for treatment-covariate interaction with the logistic regression model. In a sensitivity analysis, we analysed the primary outcome with adjustment for baseline oxygenation via logistic regression. We compared secondary outcomes using unadjusted χ^2 tests for categorical variables and Student's *t* test or Mann-Whitney test for continuous variables.

A two-tailed *p* value of less than 0.05 was statistically significant. No allowance for multiplicity was performed; all secondary outcomes should be considered exploratory. We used SAS software (version 9.4; SAS Institute, Cary, NC, USA) for all analyses.

	Non-invasive ventilation (n=142)	High-flow nasal cannula oxygen therapy (n=171)	Absolute difference estimate (95% CI)	<i>p</i> value
Primary outcome				
SpO ₂ <80% during intubation procedure				
Number of patients	33 (23%)	47 (27%)	-4.2 (-13.7 to 5.5)	0.39
95% CI	(17–31)	(21–35)	..	..
Secondary outcomes				
Lowest SpO ₂ during intubation procedure, %	87 (13)	84 (16)	3.0 (-0.3 to 6.3)	0.13
SpO ₂ at the beginning of preoxygenation, %	95 (5)	95 (4)	0.0 (-1.0 to 1.0)	0.65
SpO ₂ at the end of preoxygenation, %	97 (4)	96 (5)	1.0 (0.0 to 2.0)	0.08
Duration of laryngoscopy, min	..	..	..	0.86
<1	88 (63%)	105 (61%)	1.4 (-9.3 to 12.1)	..
1–3	40 (29%)	53 (31%)	-2.4 (-12.4 to 7.8)	..
>3	12 (9%)	13 (8%)	1.0 (-5.2 to 7.6)	..
Procedure of tracheal intubation				
Number of laryngoscopy attempts	..	..	..	0.75
One	113 (80%)	135 (79%)	0.6 (-8.5 to 9.5)	..
Two	22 (15%)	30 (18%)	-2.0 (-10.2 to 6.4)	..
Three or more, or >10 min	7 (5%)	6 (4%)	1.4 (-3.2 to 6.7)	..
First operator junior	26 (18%)	37 (22%)	-3.3 (-12.0 to 5.7)	0.46
Intervention of another skilled operator	38 (27%)	47 (27%)	-0.7 (-10.4 to 9.2)	0.89
Use of alternative management devices	16 (11%)	25 (15%)	-3.3 (-10.7 to 4.4)	0.38
Introducer	15 (11%)	22 (13%)	-2.3 (-9.4 to 5.1)	..
Other	2 (1%)	6 (4%)	-2.1 (-6.2 to 1.9)	..
Successful intubation	142 (100%)	171 (100%)	0.0 (0.0 to 0.0)	1.00
At least one episode of systolic arterial pressure <90 mm Hg	70 (50%)	86 (50%)	-1.0 (-12.0 to 10.0)	0.86
Serious adverse events				
Immediate complications				
At least one episode of systolic arterial pressure <90 mm Hg	70 (49%)	86 (50%)	-1.0 (-12.0 to 10.0)	0.86
Sustained cardiac arrhythmia	3 (2%)	3 (2%)	0.4 (-3.2 to 4.4)	0.99
Bradycardia	2 (1%)	3 (2%)	-0.3 (-3.8 to 3.4)	0.81
Cardiac arrest during and after intubation	1 (1%)	5 (5%)	-3.2 (-6.0 to 13.7)	0.23
Oesophageal intubation	8 (6%)	6 (4%)	2.1 (-2.7 to 7.5)	0.42
Regurgitation	0	2 (1%)	-1.1 (-4.2 to 1.6)	0.50
Gastric distension	11 (8%)	6 (4%)	4.2 (-0.9 to 10.1)	0.12
Dental injury	0	1 (1%)	-0.6 (-3.2 to 2.1)	0.99
Agitation	1 (0.7%)	0 (0%)	0.7 (-1.6 to 3.9)	0.45
New infiltrate on chest x-ray after intubation	28 (20%)	33 (19%)	0.4 (-8.3 to 9.4)	0.96
Late complications				
Ventilator-associated pneumonia within day 7	21 (15%)	18 (11%)	4.3 (-3.1 to 12.0)	0.26
Ventilator-associated pneumonia during stay in ICU	31 (22%)	35 (20%)	1.4 (-7.6 to 10.6)	0.77
Death at day 28	53 (37%)	58 (34%)	3.4 (-7.1 to 14.0)	0.53

(Table 2 continues on next page)

(S Ehrmann); Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Service de Réanimation, pneumologique, Paris, France (A Gibelin MD); Normandie Univ, UNIROUEN, Department of Medical Intensive Care, Charles Nicolle University, Rouen, France (C Girault MD); CHU de Rouen, Rouen, France (C Girault); EA3830-GRHV, Institute for Research and Innovation in Biomedicine, Rouen University, Rouen, France (C Girault); and Clinical Investigation Centre INSERM 1435, Limoges, France (P Vignon)

Correspondence to: Dr Jean-Pierre Frat, CHU Poitiers, Médecine Intensive Réanimation, Poitiers 86021, France; jean-pierre.frat@chu-poitiers.fr
See Online for appendix

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02668458.

Role of the funding source

The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data and the final responsibility to submit for publication.

Results

Between April 15, 2016, and Jan 8, 2017, 2079 patients were intubated in the 28 participating ICUs, and 322 were enrolled. After we excluded five patients with no recorded data, two who withdrew consent or were under legal protection, one who was not intubated, and one who had a cardiac arrest (as determined by the blind review board), 313 patients were included in the analysis (figure 1). 142 patients were assigned to non-invasive ventilation and 171 to high-flow oxygen therapy. The

median interval between admission to ICU and randomisation was 1 day (IQR 0–2).

The baseline demographics of patients did not differ between the two groups (table 1, appendix). The mean settings in the non-invasive ventilation group were a pressure support level of 9 cm H₂O (SD 4), a positive end-expiratory pressure of 5 cm H₂O (0–5), and an FiO₂ of 0.99 (0.06), resulting in a tidal volume of 8.3 mL/kg (2.6) of predicted bodyweight. In the high-flow oxygen group, mean settings were a gas flow of 58 L/min (9) with an FiO₂ of 0.99 (0.08). Preoxygenation lasted 5 min (2) with non-invasive ventilation and 5 min (4) with high-flow oxygen (p=0.45).

33 (23%) of 142 patients had severe hypoxaemia after preoxygenation by non-invasive ventilation and 47 (27%) of 171 after high-flow oxygen (absolute difference –4.2%, 95% CI –13.7 to 5.5; p=0.39; table 2).

We noted a significant interaction between PaO₂/FiO₂ ratio at enrolment and treatment group with respect to the primary outcome (p_{interaction}=0.003; appendix). Consequently, we analysed results in two subgroups: patients with moderate-to-severe hypoxemia (PaO₂/FiO₂ equal to or below 200), and patients with mild hypoxemia (PaO₂/FiO₂ ratio above 200 mm Hg).

In patients with moderate-to-severe hypoxaemia (PaO₂/FiO₂ ≤200), severe hypoxaemia occurred in 28 (24%) of 117 patients in the non-invasive ventilation group and 44 (35%) of 125 in the high-flow oxygen group (absolute difference estimate –11.3%, –22.3 to 0.3, p=0.0553; table 3). In sensitivity analyses, the risk of severe hypoxaemia was lower with non-invasive ventilation than with high-flow oxygen after adjustment for PaO₂ at randomisation (patients with PaO₂/FiO₂ ≤200 mm Hg: adjusted odds ratio [OR] 0.56, 95% CI 0.32–0.99, p=0.0459; all patients: OR 0.8, 0.48–1.34 and adjusted OR 0.75, 0.45–1.27). In patients with mild hypoxaemia (PaO₂/FiO₂ >200 mm Hg), severe

	Non-invasive ventilation (n=142)	High-flow nasal cannula oxygen therapy (n=171)	Absolute difference estimate (95% CI)	p value
(Continued from previous page)				
Late outcomes				
SOFA score at day 1	8 (4)	8 (4)	0.0 (–0.9 to 0.9)	0.62
SOFA score at day 7	5 (4)	5 (3)	0.0 (–0.8 to 0.8)	0.82
Ventilator-associated pneumonia within day 7	21 (15%)	18 (10%)	4.3 (–3.1 to 12.0)	0.30
Duration of mechanical ventilation, days	9 (10)	10 (10)	–1.0 (–2.6 to 0.6)	0.47
Length of stay in ICU, days	13 (10)	12 (9)	1.0 (–1.1 to 3.1)	0.82

Data are mean (SD) or n (%), unless otherwise indicated. NIV=non-invasive ventilation. HFOT=high-flow nasal cannula oxygen therapy. SpO₂=pulse oximetry. SOFA=Sepsis-related Organ Failure Assessment. ICU=intensive care unit.

Table 2: Outcomes in the intention-to-treat population, by treatment group

	Severe-to-moderate hypoxaemia (PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 mm Hg)				Mild hypoxaemia (PaO ₂ /FiO ₂ >200 mm Hg)			
	Non-invasive ventilation (n=117)	High-flow nasal cannula oxygen therapy (n=125)	Absolute difference estimate (95% CI)	p value	Non-invasive ventilation (n=25)	High-flow nasal cannula oxygen therapy (n=46)	Absolute difference estimate (95% CI)	p value
Primary outcome								
SpO ₂ <80% during intubation procedure	28 (24%)	44 (35%)	–11.3 (–22.3 to 0.3)	0.0553	5 (20%)	3 (7%)	13.4 (–2.2 to 33.1)	0.1197
95% CI	16–32	27–44	..	..	4–36	0–14	..	..
Adjusted on PaO ₂	..	..	..	0.0459	..	..	..	0.1003
Secondary outcomes								
SpO ₂ at the beginning of preoxygenation	94% (5)	94% (4)	0.0 (–1.1 to 1.1)	0.75	97% (3)	97% (4)	0.0 (–1.8 to 1.8)	0.36
SpO ₂ at the end of preoxygenation	97% (4)	96% (6)	1.0 (–0.0 to 2.0)	0.02	99% (3)	98% (4)	1.0 (–0.8 to 2.8)	0.31
Lowest SpO ₂ during intubation procedure	86% (12)	81% (17)	5.0 (1.2 to 8.7)	0.02	90% (15)	93% (8)	–3.0 (–8.4 to 2.4)	0.31

Data are n (%) or mean % (SD), unless otherwise indicated. SpO₂=pulse oximetry.

Table 3: Outcomes in the intention-to-treat population, by subgroup of stratification and treatment group

hypoxaemia did not differ between the two groups (adjusted OR 3.60, 0.78–16.60).

Pulse oximetry values, duration of laryngoscopy, or procedure of tracheal intubation did not differ between the two preoxygenation groups (table 2). For the lowest pulse oximetry during the intubation procedure, there was also an interaction between $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ at enrolment and treatment group ($p_{\text{interaction}}=0.047$; appendix).

In patients with moderate-to-severe hypoxaemia, the lowest pulse oximetry during intubation was higher in the non-invasive ventilation group than in the high-flow oxygen group ($p=0.02$; table 3, figure 2, appendix). Pulse oximetry at the end of preoxygenation was higher in the non-invasive ventilation group than in the high-flow oxygen group ($p=0.02$; table 3).

In patients with mild hypoxaemia, pulse oximetry at the end of preoxygenation and during intubation did not differ between the two groups (table 3, figure 2, appendix).

Preoxygenation during intubation was perceived by practitioners as easy or quite easy in 134 (94%) of 142 patients treated with non-invasive ventilation and 161 (94%) of 171 patients treated with high-flow oxygen (appendix).

Preoxygenation was stopped in three patients during non-invasive ventilation and in six during high-flow oxygen therapy, mainly due to severe hypoxaemia (five of nine patients). The incidence of immediate and late complications did not differ between the two treatment groups (table 2). The most common immediate complications were systolic arterial hypotension and chest infiltrate on x-ray, and the most common late complications were death at day 28 and ventilator-associated pneumonia during ICU stay (table 2). Cumulative probability of survival did not differ between the two treatment groups, regardless of patient subgroups (table 2, appendix).

Discussion

In this multicentre, randomised, open-label trial of patients with acute hypoxaemic respiratory failure (defined as a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio of ≤ 300 mm Hg), when compared with high-flow oxygen therapy, preoxygenation with non-invasive ventilation did not change the risk of severe hypoxaemia during intubation or the occurrence of late complications. Baseline $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio modified the effect of preoxygenation strategies on the risk of severe hypoxaemia, with secondary analyses suggesting a possible benefit of non-invasive ventilation among patients with moderate-to-severe hypoxaemia.

When designing the study, we assumed a reduction of severe hypoxaemia from the usual 25% to 10%. Although this reduction could seem optimistic, most studies report severe hypoxaemia in 25% of patients treated with high-flow oxygen or standard oxygen preoxygenation.^{3,13–15} In the non-invasive ventilation group, we based our estimation of severe hypoxaemia on two previous studies reporting an incidence of 10% or less.^{4,16}

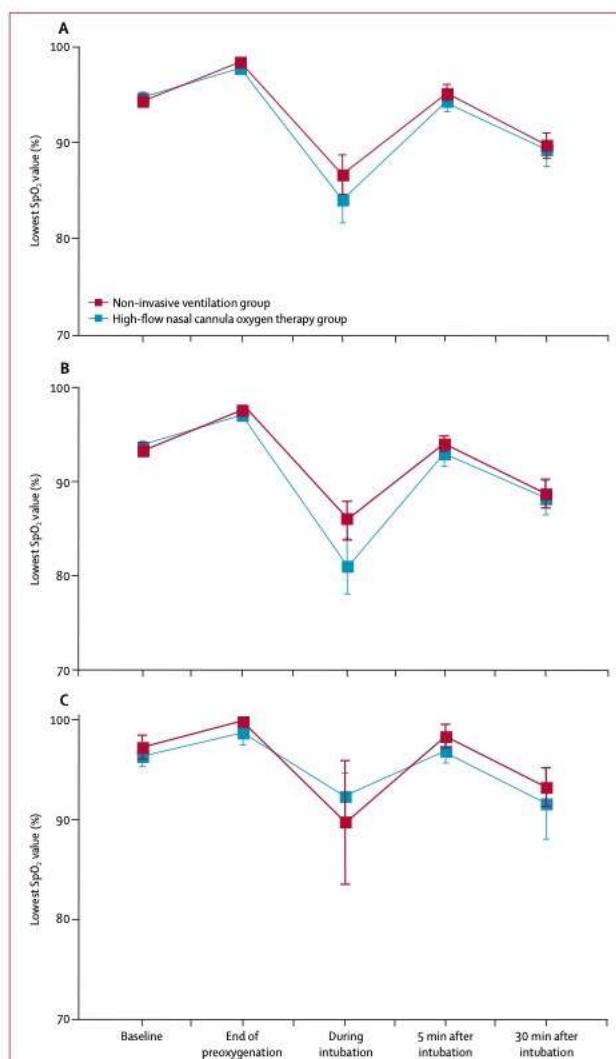


Figure 2: Changes in minimal pulse oximetry from baseline to the end of the intubation procedure
Data are mean values for the overall population (A), patients with moderate-to-severe hypoxaemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg; B), and patients with mild hypoxaemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg; C). Error bars are 95% CIs.

Our results showed that about 25% of patients in both groups had severe hypoxaemia. Accurate offline analysis of pulse oximetry recordings during the whole intubation procedure using a dedicated monitor might have identified otherwise unrecognised events and subsequently increased the rates of severe hypoxaemia.

Given that intubation is a sometimes urgent, difficult, and confusing procedure, it can be difficult to detect all episodes of severe hypoxaemia, which could lead to an underestimation of events.

There was an imbalance in stratification factors, especially in the patients with mild hypoxaemia. The observed imbalance was 21 patients in this stratum, which can be explained by the stratification of patients according to the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and to centres who randomly allocated patients to treatment in permuted blocks of four. The maximum theoretical imbalance between the two groups of treatment for a given stratum in a given centre was two patients. Given that 21 among the 28 participating centres have included patients in this stratum, the final imbalance could have been 42 patients.

To explore the effects of preoxygenation strategies in hypoxaemic patients, we planned our subgroups analysis according to the severity of hypoxaemia based on the classification of acute respiratory distress syndrome (moderate-to-severe versus mild).²⁵ These predefined subgroups included strata determined by $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (≤ 200 mm Hg and >200 mm Hg) at randomisation, regardless of the oxygen device applied before preoxygenation. Our results showed that treatment had differing effects across these two predefined subgroups (ie, a benefit in one subgroup and harm in another) for severe hypoxaemia, supported by a significant test of interaction.²⁶ The effect of non-invasive ventilation on severe hypoxaemia differed according to the prespecified subgroup after adjustment for baseline oxygenation, and appeared to be beneficial during preoxygenation only in patients with moderate-to-severe hypoxaemia.

No previous studies have compared the effects of non-invasive ventilation with those of high-flow oxygen. In three randomised controlled studies,^{13–15} high-flow oxygen (usually set with a gas flow of 50 L/min and an FiO_2 of 100%) was compared with standard oxygen preoxygenation, but high-flow oxygen has never been found to be superior to standard preoxygenation with valve-bag mask. One pilot study¹⁶ that included 53 patients found that non-invasive ventilation was superior to valve-bag mask during preoxygenation in avoiding risk of severe hypoxaemia and obtaining higher pulse oximetry. However, none of these studies evaluated the effects of preoxygenation strategies according to the level of oxygenation in patients with respiratory failure. Another study²⁷ showed that non-invasive ventilation during preoxygenation was more efficient than valve-bag mask oxygen was at preventing severe hypoxaemia in patients previously treated with non-invasive ventilation. One explanation might be that these patients had more severe hypoxaemia than those treated with oxygen only. Our study showed that non-invasive ventilation was beneficial for preoxygenation of patients with the most severe hypoxaemia.

The significantly increased pulse oximetry at the end of preoxygenation with non-invasive ventilation might

explain its potential positive effect during preoxygenation among patients with moderate-to-severe hypoxaemia. Physiological effects of non-invasive ventilation include the ability to rapidly improve²⁸ oxygenation in a similar manner to invasive ventilation,²⁷ through delivery of high levels of FiO_2 and intrathoracic positive pressures favouring the increase of lung volumes or alveolar recruitment.⁹ High-flow oxygen might have a similarly rapid effect—ie, positive end-expiratory pressure effect with an increased end-expiratory lung volume²⁸—but with a lower magnitude than non-invasive ventilation.^{8,30} High-flow oxygen can generate a positive end-expiratory pressure of 1–3 cm H_2O in patients with respiratory failure, which is lower than that reported with non-invasive ventilation.²⁹ Consequently, for the prevention of hypoxaemia, the effect of apnoeic oxygenation during laryngoscopy under high-flow oxygen is not as efficient as high positive pressures delivered by non-invasive ventilation.

Preoxygenation strategies had no effect on mortality, regardless of the subgroup of patients. In fact, during the intubation procedure, risk of mortality is highest during the procedure or immediately after starting the mechanical ventilation, especially in patients with severe hypoxaemia. However, there was no evidence of delayed mortality in our Kaplan-Meier curves in this study.

Our trial has various strengths, including the multi-centre design, sealed randomisation to the assigned treatment, subgroups analysis enabling the detection of differences across strata, a well defined protocol that included the adjudication of downloaded pulse oximetry recordings of each patient with the same dedicated portable pulse oximetry monitor among centres, complete follow-up at 28 days, and an intention-to-treat analysis. These strengths suggest the results are generalisable to most patients with acute hypoxaemic respiratory failure requiring intubation in ICUs.

Our study has several limitations. First, we did not consider a strategy of preoxygenation with a valve-bag mask in the control group. Given that high-flow oxygen therapy has showed efficacy in the management of patients with acute respiratory failure,¹⁰ and is at least as efficient as valve-bag mask for preoxygenation,^{12,15} most investigators of the study were concerned about switching to preoxygenation with a valve-bag mask, which could be potentially less effective at improving oxygenation.³² Second, a high proportion of patients who were intubated in ICUs during the study period were not included, which could restrict the generalisation of our findings. Many of the patients excluded from the study were not hypoxaemic, underwent urgent intubation, had a cardiac arrest, or were in a coma. However, cardiac arrest and coma are not frequent reasons for intubation during acute hypoxaemic respiratory failure and are contraindications to non-invasive ventilation; therefore, exclusion of these patients is unlikely to have affected our results.³⁰ Third, our primary outcome was not mortality;³⁰

however, most randomised, controlled studies^{15–17,31} to date have assessed hypoxaemia as their primary outcome, which is a surrogate endpoint for hypoxia-driven cardiac arrests.¹² Finally, treatment allocation could not be concealed. To mitigate this limitation, pulse oximetry curves were recorded and downloaded for evaluation by adjudicators masked to treatment allocation to analyse the events occurring during intubation.

In summary, preoxygenation with non-invasive ventilation or high-flow oxygen therapy during intubation did not change the risk of severe hypoxaemia and other immediate or late complications in patients with acute hypoxaemic respiratory failure. However, compared with high-flow oxygen, non-invasive ventilation might better prevent severe hypoxaemia among patients with severe-to-moderate hypoxaemia. This finding warrants further research.

Contributors

J-PF was the lead investigator of the study, designed the study, was a member of the steering committee, and was responsible for data acquisition and collection, data analysis and interpretation, and drafting of the manuscript. J-DR and AWT were responsible for study design, data acquisition and collection, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, and critical revisions of the manuscript. SR analysed and interpreted the data. All other authors were responsible for data acquisition and collection and critical revisions of the manuscript.

Declaration of interests

J-PF reports grants from the French Ministry of Health; grants, personal fees, and non-financial support from Fisher & Paykel Healthcare, during the conduct of the study; and personal fees and non-financial support from SOS Oxygene, outside of the submitted work. J-DR reports travel and accommodation expenses from Fisher & Paykel Healthcare. AD reports grants from the French Ministry of Health; personal fees and non-financial support from Medtronic; grants, personal fees, and non-financial support from Philips; grants and personal fees from Resmed and Fisher & Paykel Healthcare; and personal fees from Baxter and Hamilton. RC reports travel expenses from Merck Sharpe, and Dohme and Fisher & Paykel Healthcare, outside of the submitted work. PED reports personal fees from Fisher & Paykel Healthcare outside of the submitted work. SE reports unrestricted research grants from Fisher & Paykel Healthcare, Hamilton, and Aerogen; consultancy and travel expenses from Aerogen, La Diffusion Technique Française, and Baxter; and travel expenses from Fisher & Paykel Healthcare. CG reports grants and non-financial support from Fisher & Paykel Healthcare, during the conduct of the study, personal fees from Fisher & Paykel Healthcare, and non-financial support from Resmed, outside of the submitted work. AWT reports travel and accommodation expenses from Covidien, General Electric Healthcare, Fisher & Paykel Healthcare, and Maquet. All other authors declare no competing interests.

Data sharing

No further data are available.

Acknowledgments

We thank Jeffrey Arsham (CHU de Poitiers, Poitiers, France) for reviewing and editing the original English-language manuscript.

References

- Roux D, Reignier J, Thiery G, et al. Acquiring procedural skills in ICUs: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2014; 42: 886–95.
- Griesdale DE, Bosma TL, Kurth T, Isac G, Chittock DR. Complications of endotracheal intubation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1835–42.
- Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med* 2006; 34: 2355–61.
- Jaber S, Jung B, Corne P, et al. An intervention to decrease complications related to endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 248–55.
- De Jong A, Rolle A, Molinari N, et al. Cardiac arrest and mortality related to intubation procedure in critically ill adult patients: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2017; 46: 532–39.
- Mort TC. The incidence and risk factors for cardiac arrest during emergency tracheal intubation: a justification for incorporating the ASA Guidelines in the remote location. *J Clin Anesth* 2004; 16: 508–16.
- Sim MA, Dean P, Kinsella J, Black R, Carter R, Hughes M. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 2008; 63: 938–40.
- Frat JP, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 2015; 60: 170–78.
- L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1112–18.
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *New Engl J Med* 2015; 372: 2185–96.
- Ariño Irujo JJ, Velasco JM, Moral P, Carrillo B, López-Timoneda F. Delivered oxygen fraction during simulated cardiopulmonary resuscitation depending on the kind of resuscitation bag and oxygen flow. *Eur J Emerg Med* 2012; 19: 359–62.
- Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med* 2015; 43: 574–83.
- Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, et al. Randomized trial of apneic oxygenation during endotracheal intubation of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 273–80.
- Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-flow nasal cannula versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in subjects with hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2016; 61: 1160–67.
- Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1538–48.
- Baillard C, Fosse JP, Sebbane M, et al. Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 171–77.
- Baillard C, Prat G, Jung B, et al. Effect of preoxygenation using non-invasive ventilation before intubation on subsequent organ failures in hypoxaemic patients: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2018; 120: 361–67.
- Frat JP, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Ragot S, Thille AW. Preoxygenation with non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy for intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure in ICU: the prospective randomised controlled FLORALI-2 study protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e018611.
- Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* 1984; 39: 1105–11.
- Adnet F, Borron SW, Racine SX, et al. The intubation difficulty scale (IDS): proposal and evaluation of a new score characterizing the complexity of endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1997; 87: 1290–97.
- De Jong A, Molinari N, Terzi N, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 832–39.
- No authors listed. Practice guidelines for management of the difficult airway. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 1993; 78: 597–602.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–10.

- 24 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; **270**: 2957–63.
- 25 The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; **307**: 2526–33.
- 26 Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine—reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2189–94.
- 27 Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; **339**: 429–35.
- 28 Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**: 1207–15.
- 29 Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care* 2011; **56**: 1151–55.
- 30 Gaudry S, Messika J, Ricard JD, et al. Patient-important outcomes in randomized controlled trials in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care* 2017; **7**: 28.
- 31 Jaber S, Monnin M, Girard M, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med* 2016; **42**: 1877–87.
- 32 Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med* 1989; **8**: 415–25.

SUPPLEMENTARY FIGURES

Figure S1:

- (A) Rates of severe hypoxemia during intubation procedure after preoxygenation with non-invasive ventilation (NIV, red bar) and high-flow oxygen therapy (HFOT, blue bar), in the overall population and subgroups of strata.
- (B) Lowest pulse oximetry values during intubation procedure after preoxygenation with non-invasive ventilation (NIV, red points) and high-flow nasal cannula oxygen therapy (HFOT, blue points) in the overall population and subgroups of strata.

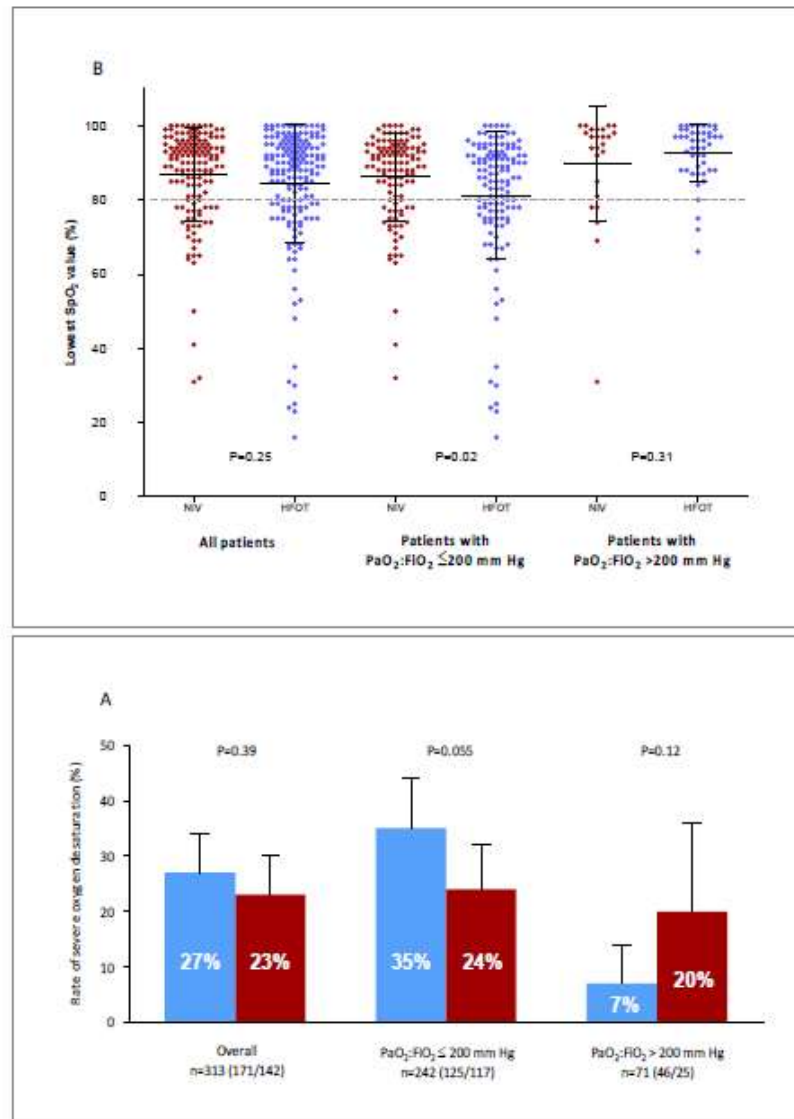
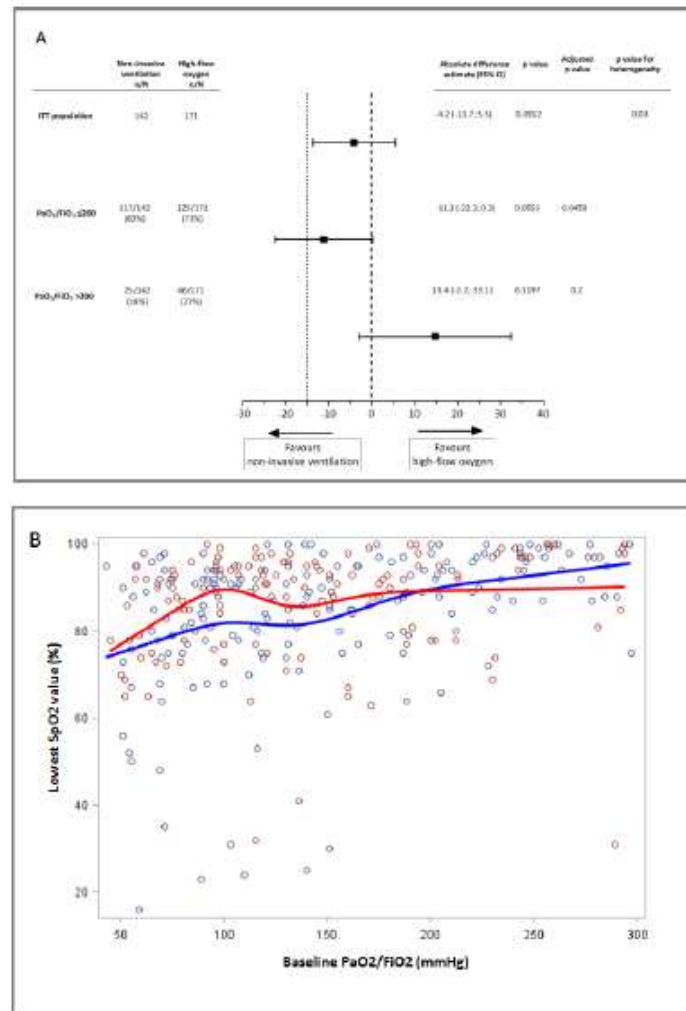


Figure S2:

(A) Forest plot showing primary outcome (severe oxygen desaturation) broken down by the $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ stratum, the vertical line set at 15% corresponds to the expected difference between the two treatments. The value 15% is within the 95% confidence interval for the stratum $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 200$ ($P=0.03$ for interaction). In the subgroup of patients with $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 200$, the severe hypoxemia rate occurred in 28 (24%) of 117 patients in the non-invasive ventilation group and 44 (35%) of 125 patients in the high-flow oxygen group (absolute difference estimate -11.3% , 95% CI -22.3 to 0.3 , $p=0.055$). The risk of severe hypoxemia was significantly lower with non-invasive ventilation than with high-flow oxygen after adjustment for PaO_2 at randomization ($p_{\text{adjusted}}=0.0459$).

(B) Restricted cubic spline regression between $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio at baseline and lowest SpO_2 value for noninvasive ventilation (red) and high-flow oxygen (blue) showing the qualitative interaction between the level of $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ baseline and treatment ($p=0.047$). The cut point of $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ level effect is nearly 200 mmHg at which the sign is swapped for the treatment.



Impact on mortality of an oxygenation strategy including **Standard Oxygen** versus **High flow nasal cannula Oxygen** therapy in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a Prospective, Randomized Controlled Trial.

ACRONYM: SOHO study.

ABSTRACT

Acute respiratory failure is the most frequent reason for admission to ICU, either due to acute hypoxemic respiratory failure (of which pneumonia is the most frequent cause), or to cardiogenic pulmonary edema or severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. First-line therapy may consist in oxygen delivery through standard oxygen, and others techniques such as high-flow nasal oxygen therapy through cannula or non-invasive ventilation (NIV). The aims of oxygenation strategies are to improve blood gases, to avoid lung injury via unnecessary intubation and, finally, to reduce mortality. While non-invasive ventilation is highly recommended for cardiogenic pulmonary edema and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (1), its benefit in acute hypoxemic respiratory failure are uncertain. Therefore, recent international guidelines did not make any recommendation for the use of NIV in this setting (1). In a large randomized controlled study, high-flow nasal oxygen has been described as superior to non-invasive ventilation and standard oxygen in acute hypoxemic respiratory failure in terms of mortality (2). Paradoxically in immunocompromised patients, high-flow nasal oxygen has not been shown to be superior to standard oxygen in terms of either mortality or intubation rates (3-5).

Therefore, patients with acute hypoxemic respiratory failure should be treated with standard oxygen or high-flow nasal oxygen rather than NIV. However, the level of evidence of using high-flow nasal oxygen as an alternative to standard oxygen is low and supported only by one trial counterbalanced by another.

We propose a large randomized controlled trial comparing two strategies, high-flow nasal oxygen versus standard oxygen, in patients with acute respiratory failure and moderate to severe hypoxemia, with the hypothesis that high-flow nasal oxygen improves patient outcomes as compared with standard oxygen.

Main Objective

To compare mortality rates at day 28 between two groups of patients with acute respiratory failure and moderate to severe hypoxemia treated by high-flow nasal cannula oxygen versus standard oxygen.

Secondary Objectives

To compare between the two groups:

- Intubation rates during ICU stay
- Time to intubation,
- Criteria of intubation
- In-ICU mortality rates
- Number of invasive ventilation-free day at 28 days,
- Length of ICU stay,
- Complications during the ICU stay,
- Sensation of dyspnea and comfort under each technique of oxygenation,
- Level of oxygenation under oxygen strategies,
- Use of vasopressor during ICU stay,
- Organ failures within the 48 hours after intubation.

Primary Endpoint

Mortality at 28 days after inclusion.

Secondary Endpoints

- Intubation during ICU stay (failure of the oxygenation strategy),
- Time to intubation: time between treatment onset and intubation,
- Criteria of intubation are pre-specified as follows: impairment or persistent respiratory failure, hemodynamic instability and neurological disorder,
- In-ICU mortality,
- Ventilation-free days at 28 days, defined as days alive and without intubation between day 1 and day 28,
- Duration of ICU stay at day 28,
- Complications during the ICU stay including septic shock, nosocomial pneumonia, cardiac arrhythmia, and cardiac arrest,
- Dyspnea is evaluated using a 5-point Likert scale, and comfort using a 100-mm visual-analogue scale,
- Level of oxygenation assessed by arterial blood gas sample
- Use of vasopressor $> 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ during ICU-stay,

- Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score during the 48 hours after intubation.

Study Population

Inclusion criteria:

All consecutive patients older than 18 years with a acute hypoxemic respiratory failure will be enrolled if they meet all the following criteria:

1. respiratory rate >25 breaths/min,
2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg* under oxygen at least 6 L/min or FiO_2 at least of 40%,
3. pulmonary infiltrate,
4. informed consent from the relatives or the patient himself.

Randomization will be stratified according to center and to immunocompromised status** before initiation of allocated treatment: high-flow nasal oxygen or standard oxygen. As mortality is higher in immunocompromised than in non-immunocompromised patients with acute respiratory failure (3, 6, 7), stratification according to this variable will ensure a balanced distribution of immunocompromised patients in the two treatment groups.

Randomization and initiation of treatment will be required within three hours after fulfillment of final inclusion criteria.

* under standard oxygen FiO_2 will be measured with a portable oxygen analyzer introduced in the oxygen mask, if not, estimated as follows: $\text{FiO}_2 = 0.03 \times (\text{oxygen flow L/min}) + 0.21$

** immunosuppression, defined as use of long-term (>3 months) or high-dose (>0.5mg/kg/d) steroids, use of other immunosuppressant drugs, solid organ transplant, solid tumor requiring chemotherapy in the last 5 years, hematologic malignancy regardless of time since diagnosis and received treatments, or primary immune deficiency (5).

Exclusion criteria:

Patients with the following criteria will be excluded:

- $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg
- Exacerbation of chronic lung disease including chronic obstructive pulmonary disease (grade 3 or 4 of Gold classification), or another chronic lung disease with long term oxygen or ventilatory support
- Cardiogenic pulmonary edema as main reason for acute respiratory failure
- Hemodynamic instability defined by use of vasopressors $> 0.3 \mu\text{g/kg/min}$
- Glasgow coma scale equal to or below 12 points
- Cardiac or respiratory arrest with need for endotracheal intubation

- Do not intubate order;
- Refusal to participate or participation in another interventional study with the same primary outcome.

Experimental design:

This is a prospective multicenter randomized controlled open-label trial with 2 parallel groups, comparing two strategies of oxygenation in patients with acute hypoxemic respiratory failure admitted to ICU.

Patients admitted to ICU with acute hypoxemic respiratory failure without hypercapnia will be screened and included after having given information, provided informed consent and been randomized after stratification according to centers, and to immunosuppression status. Patients will then receive the allocated treatment: high-flow nasal oxygen or standard oxygen.

Treatment groups

Experimental groups:

In the high-flow nasal cannula oxygen group, patients will be treated with high-flow nasal cannula oxygen therapy with gas flow of at least 50L/min and FiO₂ adjusted to maintain SpO₂ above 92% for at least 48 hours, until the patient recovers or is intubated.

Control group:

In the standard oxygen group, patients will be treated with standard oxygen, delivered through nasal cannula, facemask or non-rebreathing mask, with oxygen flow set at least 6 L/min, to maintain SpO₂ above 92% for at least 48 hours, until the patient recovers or is intubated.

In the two groups, prespecified criteria for endotracheal intubation will be applied and include signs of persistent impairment or respiratory failure, hemodynamic instability or neurologic disorders.

Duration of research

Duration of each patient's participation:

1 month

Anticipated duration of recruitment:

36 months

Total number of scheduled patients

In keeping with the literature and our previous study (2), we determined that enrollment of 1110 patients would provide a power of 80% (beta risk of 0.2) to show an absolute difference of 6% in rates of mortality between the group using high-flow nasal oxygen (mortality rate estimated at 12%) and the group using standard oxygen (mortality rate estimated at 18%) at a two-sided alpha risk of 0.05.

Number of patients / month / center

1 patient/month/center

1. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF. Official ers/ats clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *The European respiratory journal* 2017;50.
2. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herblant A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2015;372:2185-2196.
3. Frat JP, Ragot S, Girault C, Perbet S, Prat G, Boulain T, Demoule A, Ricard JD, Coudroy R, Robert R, Mercat A, Brochard L, Thille AW. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: A post-hoc analysis of a randomised trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4:646-652.
4. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pene F, Argaud L, Mayaux J, Guitton C, Rabbat A, Girault C, Kouatchet A, Vincent F, Bruneel F, Nyunga M, Seguin A, Klouche K, Colin G, Kontar L, Perez P, Meert AP, Benoit DD, Papazian L, Demoule A, Chevret S, Azoulay E. High-flow nasal cannula oxygenation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: A groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *Critical care medicine* 2017;45:e274-e280.
5. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pene F, Kontar L, Bruneel F, Klouche K, Barbier F, Reignier J, Berrahil-Meksen L, Louis G, Constantin JM, Mayaux J, Wallet F, Kouatchet A, Peigne V, Theodose I, Perez P, Girault C, Jaber S, Oziel J, Nyunga M, Terzi N, Bouadma L, Lebert C, Lautrette A, Bige N, Raphalen JH, Papazian L, Darmon M, Chevret S, Demoule A. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: The high randomized clinical trial. *Jama* 2018.
6. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, Torelly AP, Silva E, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Lobo SM, Knibel MF, Teles JM, Lima RA, Ferreira BS, Friedman G, Rea-Neto A, Dal-Pizzol F, Bozza FA, Salluh JI, Soares M. Outcomes for patients with cancer admitted to the icu requiring ventilatory support: Results from a prospective multicenter study. *Chest* 2014;146:257-266.
7. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, van de Louw A, Hemelaar P, Lemiale V, Taccone FS, Martin Loeches I, Meyhoff TS, Salluh J, Schellongowski P, Rusinova K, Terzi N, Mehta S, Antonelli M, Kouatchet A, Barratt-Due A, Valkonen M, Landburg PP, Bruneel F, Bukan RB, Pene F, Metaxa V, Moreau AS, Souppart V, Burghi G, Girault C, Silva UVA, Montini L, Barbier F, Nielsen LB, Gaborit B, Mokart D, Chevret S. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: The efrain multinational prospective cohort study. *Intensive care medicine* 2017;43:1808-1819.