

Mémoire Travail de Master :

Impact de l'étude du NEJM sur l'oxygène à haut débit sur les pratiques au SMIA  
ou Etude « FLORALI-SMIA »

Anaïs Chollet, Décembre 2016

## 1. Introduction

L'insuffisance respiratoire aigüe est fréquemment rencontrée en unité de soins intensifs. Il peut s'agir du motif d'admission aux soins intensifs ou d'une complication apparaissant au cours du séjour. L'insuffisance respiratoire aigüe peut être purement hypoxémique, avec une PaCO<sub>2</sub> normale ou diminuée, ou mixte associant une hypoxémie et une hypercapnie, hypercapnie liée essentiellement à une insuffisance de la pompe ou de la fonction ventilatoire. Dans ce travail, nous nous intéresserons à l'insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique.

Les moyens à disposition pour la prise en charge non invasive, c'est-à-dire sans intubation endotrachéale ni mise en place d'une trachéotomie, de l'insuffisance respiratoire aigüe hypoxémique sont l'oxygénothérapie standard (délivrée au moyen d'un masque ou de canules à oxygène) l'oxygénothérapie humidifiée à haut débit (délivrée au moyen de canules à oxygène dédiées), l'administration d'une pression positive continue au cours du cycle respiratoire (CPAP) et la ventilation non invasive (VNI). La CPAP et la VNI consistent respectivement en une ventilation à pression positive à un ou deux niveaux de pression. Aussi bien en CPAP qu'en VNI, la pression positive est délivrée en aigu au moyen d'un masque naso-buccal et d'un système générateur de pression. Les principales caractéristiques de ces techniques de support non invasif sont résumées dans la Table 1.

Table 1 : Principales techniques de support ventilatoire

TECHNIQUE	INTERFACE	DEBIT D'AIR MAX	PEEP USUELLE	AIDE INSPIRATOIRE USUELLE	FIO <sub>2</sub>	FIO <sub>2</sub> MAX
OXYGÉNOTHÉRAPIE STANDARD	Masque naso-buccal standard ou à réservoir, lunettes nasales	15l avec masque 6l avec lunettes	Aucune	Aucune	Estimée selon débit d'air	60-80% avec masque, 44% avec lunettes
OXYGÉNOTHÉRAPIE NASALE HAUT DEBIT	Canules nasales dédiées	40-60l selon système utilisé	3-5 cmH <sub>2</sub> O max	Aucune	Réglage précis	100%
CPAP	Masque naso-buccal principalement	Non applicable	4 à 10 cmH <sub>2</sub> O	Aucune	Selon machine, précise ou estimée	21 à 100% selon système utilisé
VNI	Masque naso-buccal principalement	Non applicable	4 à 10 cmH <sub>2</sub> O	4 à 20 cmH <sub>2</sub> O	Selon ventilateur, précise ou estimée	21 à 100% selon ventilateur utilisé

### 1.1 Oxygénothérapie conventionnelle

L'oxygénothérapie conventionnelle à bas débit est délivrée avec des lunettes nasales, un masque facial standard ou un masque facial avec réservoir dit masque à réserve ou à « haute concentration ». Ce type de masque permet de délivrer une fraction inspirée d'oxygène (FiO<sub>2</sub>) plus élevée que les autres masques et que les lunettes nasales mais au maximum de 60 à 80%. Le débit maximal de gaz pouvant être administré avec l'oxygénothérapie conventionnelle est par ailleurs limité à 15l/min. Outre ces limites de débit et de concentration d'oxygène pouvant être administrés, l'oxygénothérapie conventionnelle ne permet pas de contrôler la FiO<sub>2</sub> réellement administrée au patient. En effet, étant donné que le débit inspiratoire du patient est plus élevé que le débit de gaz administré par le dispositif, l'oxygène administré via le dispositif se mélange à l'air ambiant (FIO<sub>2</sub> à 21%) et la

$FiO_2$  résultante ne peut être mesurée. De plus, elle peut varier au cours du temps simultanément à la variation du débit inspiratoire du patient. Le mélange entre air ambiant et air enrichi en oxygène administré par le dispositif d'administration d'oxygène à bas débit est d'autant plus marqué que le patient est tachypnéique et que son débit inspiratoire est élevé, ce qui survient par exemple en cas d'insuffisance respiratoire aiguë.

## 1.2 Oxygénothérapie à haut débit

L'oxygénothérapie nasale à haut débit permet de titrer le débit d'air administré et la  $FiO_2$  indépendamment l'un de l'autre. Elle permet de délivrer des débits de gaz (mélange d'air et d'oxygène) allant jusqu'à 60l/min et une  $FiO_2$  comprise entre 21 et 100%. La  $FiO_2$  administrée peut être réglée et déterminée avec précision. En effet, au vu du haut débit de gaz administré, supérieur au débit inspiratoire du patient, la  $FiO_2$  administrée est indépendante de la demande inspiratoire du patient. En clinique, chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, en comparaison à l'oxygénothérapie standard, l'oxygénothérapie à haut débit permet d'améliorer la saturation en oxygène ( $SaO_2$ ) et la pression partielle en oxygène du sang artériel ( $PaO_2$ ). Elle permet également de diminuer la fréquence respiratoire, ce qui est probablement lié au fait que le haut débit de gaz administré satisfait au besoin élevé de débit inspiratoire du patient en phase de décompensation respiratoire<sup>1</sup>.

L'oxygénothérapie à haut débit est une technique bien tolérée par les patients en insuffisance respiratoire ce qui est probablement lié au fait que l'oxygénothérapie nasale à haut débit est la seule technique d'oxygénothérapie permettant une humidification et un réchauffement optimaux de l'air inspiré<sup>1</sup>. L'humidification optimale du gaz administré pourrait également favoriser la clairance des sécrétions muqueuses respiratoires.

En lien avec le haut débit de gaz administré, l'oxygénothérapie nasale à haut débit permet de maintenir une pression positive de fin d'expiration (PEP) de l'ordre de 3 à 5  $cmH_2O$ . Ceci contribue à l'amélioration de l'oxygénation et à la diminution du travail respiratoire en améliorant le recrutement alvéolaire pulmonaire. L'oxygénothérapie à haut débit diminue également vraisemblablement l'espace mort par un effet de lavage des voies aériennes supérieures et pourrait ainsi réduire la capnie et indirectement diminuer le travail respiratoire.

La bonne tolérance des patients à l'oxygénothérapie à haut débit, l'optimisation de l'oxygénation qu'elle permet ainsi que ses effets bénéfiques sur la fréquence respiratoire et la clearance des sécrétions en cas d'insuffisance respiratoire aiguë suggèrent que l'oxygénothérapie à haut débit pourrait être utilisée en première intention en cas d'insuffisance respiratoire aiguë et pourrait potentiellement permettre d'éviter de devoir recourir à un support ventilatoire invasif. Certaines publications récentes suggèrent par ailleurs que l'utilisation en première intention de l'oxygénothérapie à haut débit pourrait être associée à une diminution de la mortalité même si toutes les études publiées ne sont pas unanimes sur ce point <sup>2 3</sup>.

## 1.3 Ventilation non invasive

La VNI est un traitement de première intention reconnu en cas d'insuffisance respiratoire hypercapnique survenant dans un contexte de décompensation aiguë de bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) et en cas d'œdème aigu du poumon

(OAP) d'origine cardiogénique <sup>4</sup>. Dans les autres situations d'insuffisance respiratoire aiguë, en particulier en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique non liée à un OAP, son utilisation en première intention est beaucoup plus controversée <sup>5</sup>.

En effet, même si le recours à la VNI dans cette situation permet d'améliorer l'hypoxémie (essentiellement grâce par un phénomène de recrutement alvéolaire en lien avec la pression positive administrée tout au long du cycle respiratoire) et de diminuer le travail des muscles respiratoires <sup>6</sup>, son effet sur le devenir des patients varie en fonction des études. Certaines études ont montré une diminution du taux d'intubation et de la mortalité lorsque la VNI était utilisée en première intention <sup>7 8</sup>. En cas d'infection pulmonaire à H1N1 par exemple, la VNI permettait de prévenir l'intubation chez certains patients, avec cependant moins de chances de réussite chez les patients les plus hypoxémiques et les plus gravement malade (score de gravité plus élevé à l'admission) <sup>9 10</sup>. D'autres études contredisent ces résultats et ne confirment pas l'intérêt à utiliser la VNI en première intention en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique <sup>11</sup>. Ceci pourrait être en lien avec le fait que l'utilisation de la VNI en première intention peut s'avérer peu efficace dans cette situation et, de façon concomitante, retarder l'intubation, ce qui peut s'avérer délétère pour certains patients. Le manque d'efficacité de la VNI utilisée en première intention a été démontrée par exemple en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique secondaire à une pneumonie communautaire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) <sup>9 12</sup>. Chez ces patients, la mortalité augmente nettement chez les patients qui ont dû être intubés suite à un échec de VNI.

En plus de la controverse sur l'indication à utiliser la VNI en première intention en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique, en pratique, l'effet de la VNI est souvent transitoire et disparaît rapidement lors de l'interruption du traitement. Une interruption intermittente étant souvent rendue inévitable en raison d'une mauvaise tolérance à la technique, <sup>13</sup> ceci pose des problèmes en pratique clinique avec notamment une récurrence rapide de l'hypoxémie lors des pauses de traitement.

#### 1.4 Comparaison des techniques de support ventilatoire non invasif utilisées en première intention en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique

Au vu de la controverse sur l'emploi de la VNI comme traitement de première intention en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique, d'autres techniques de support ventilatoire ont été testées comme stratégies de traitement de première intention de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique. Parmi ces techniques, on distingue la stratégie invasive de l'intubation en première intention en cas de SRDA ou de pneumonie communautaire sévère et les stratégies non invasives comme l'oxygénothérapie à haut débit seule ou l'oxygénothérapie à haut débit combinée à de la VNI intermittente.

L'étude Florali <sup>15</sup>, étude prospective multicentrique randomisée contrôlée parue en juin 2015 dans le New England Journal of medicine (NEJM), a comparé l'oxygénothérapie standard, l'oxygénothérapie à haut débit seule et l'oxygénothérapie à haut débit combinée à la VNI utilisées comme traitements de première intention chez des patients souffrants d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique non liée à un OAP.

Dans cette étude, les patients majeurs souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique étaient randomisés en trois groupes qui bénéficiaient

chacun de l'un des traitements suivants : Oxygénothérapie standard, oxygénothérapie nasale à haut débit seule ou oxygénothérapie nasale à haut débit combinée à des séances de VNI. L'objectif principal de cette étude était de comparer pour chaque stratégie de prise en charge le taux d'intubation endotrachéale au cours des 28 jours post randomisation. A noter qu'afin de prévenir des intubations trop tardives et de standardiser les indications à l'intubation, des critères imposant l'intubation avaient été pré-définis (instabilité hémodynamique, détérioration du status neurologique, insuffisance respiratoire grave persistante ou en péjoration). Les critères de jugement secondaires de l'étude Florali étaient la mortalité dans le service de soins intensifs et à 90 jours post admission, le nombre de jours sans ventilation invasive à 28 jours post randomisation, la durée du séjour en soins intensifs, les complications durant le séjour aux soins intensifs et les sensations de dyspnée et de confort ressenties par les patients.

L'étude Florali<sup>14</sup> a démontré sur un collectif de 310 patients qu'en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique non liée à un OAP, les taux d'intubation étaient comparable entre les groupes avec cependant une tendance vers un taux plus bas dans le groupe oxygène à haut débit. Chez les patients initialement les plus hypoxémiques ( $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg), le taux d'intubation était plus bas dans le groupe oxygène à haut débit seul (analyse post-hoc). Le nombre de jours sans ventilation invasive à J28 de l'admission était significativement plus élevé dans le groupe oxygénothérapie à haut débit seule par rapport aux deux autres groupes, ce qui signifie que dans ce groupe, lorsque les patients ont dû être intubés, ils le sont restés moins longtemps que dans les autres groupes. Le temps écoulé avant l'intubation, les raisons de l'intubation (défaillance respiratoire, circulatoire ou neurologique) étaient concordants entre les trois groupes. Chez les patients intubés, le taux de complications durant le séjour aux soins intensifs ne variait pas entre les groupes selon la stratégie de prise en charge pré-intubation. Chez les patients intubés, la mortalité à 90 jours était également similaire.

Sur l'ensemble de la population, l'oxygénothérapie à haut débit administrée seule était supérieure à la fois à l'oxygénothérapie standard et à l'association VNI/oxygénothérapie en termes de mortalité à 90 jours.

La principale limitation de l'étude Florali mentionnée par ses auteurs est le manque de puissance de l'étude qui n'a pas permis de détecter une différence dans les taux d'intubation de l'ensemble de la population étudiée selon la technique de support ventilatoire non invasif utilisée en première intention. A noter qu'une différence statistiquement significative dans le taux d'intubation des patients les plus hypoxémiques ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ) ayant bénéficié de l'oxygénothérapie à haut débit a pu être mise en évidence dans une analyse post-hoc. Ceci s'explique par le fait que les patients les plus hypoxémiques étant plus à risque de devoir être intubés, trouver un bénéfice statistiquement significatif en terme de taux d'intubation était plus aisé dans ce sous-groupe.

L'étude Florali<sup>14</sup> a donc démontré un possible avantage à l'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit en première intention en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique par rapport à l'oxygénothérapie standard et à la VNI. Au vu de ces résultats prometteurs pouvant influencer sur la prise en charge des malades souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, l'étude Florali a été largement présentée dans les congrès et dans les colloques internes du service dès sa parution. Bien que, comme mis en évidence dans deux récentes revues systématiques<sup>2 3</sup>, toutes les études effectuées sur le sujet n'aient pas

démontré que des résultats concordants relativement au bénéfice potentiel de l'oxygénothérapie à haut débit en cas d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique<sup>15</sup>, l'hypothèse principale de cette étude était que, suite à la publication de Florali, les pratiques du service en terme d'application de support ventilatoire non invasif ont changé.

## **2. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de la présente étude était d'étudier l'impact de la publication en juin 2015 de l'étude Florali de JP Frat et al dans le NEJM <sup>14</sup> sur les pratiques de support ventilatoire non invasif (utilisation de l'oxygénothérapie standard, de l'oxygénothérapie à haut débit, de la CPAP et de la VNI) dans le service de médecine intensive adulte (SMIA) du CHUV.

L'objectif secondaire de l'étude était d'analyser le lien entre le devenir des patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique et les techniques de support ventilatoire non invasif ayant été utilisées dans les trois premiers jours après la réunion des critères d'inclusion dans l'ensemble de la population étudiée ainsi que dans les population des périodes avant et après la publication de l'étude Florali.

Le troisième objectif était de comparer les caractéristiques générales et le devenir, des patients inclus dans la présente étude avec les caractéristiques générales et le devenir des patients de l'étude Florali.

## **3. Méthode :**

### **3.1 Dessin de l'étude :**

Cette étude est une étude rétrospective portant sur les données collectées dans le cadre du soin des patients hospitalisés dans le service de médecine intensive adulte (SMIA) du CHUV entre décembre 2014 et novembre 2015.

### **3.2 Période de l'étude :**

La période de l'étude comprend les 6 mois précédant la publication de l'étude Florali et les 6 mois suivant cette publication. La période prépublication de Florali s'étend du 1<sup>er</sup> décembre 2014 au 31 mai 2015. Elle est désignée par le nom de « Période 1 » dans l'ensemble de ce document. La période post-publication de Florali s'étend du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 30 novembre 2015. Elle est désignée par le terme « Période 2 ». Au total, les dossiers de 1924 patients, correspondant aux dossiers de l'ensemble des patients admis aux soins intensifs du CHUV au cours de la période d'intérêt ont été consultés.

### **3.3 Ethique :**

Les données ont été récoltées de façon rétrospective à partir des données collectées dans le cadre du soin (en particulier dans Metavision, système d'information clinique utilisé au SMIA) avec l'accord de la commission d'éthique du canton de Vaud (CER-VD) à qui a été soumis le protocole de l'étude. Les données ont été récoltées de façon codée. La base de données finale de l'étude a été anonymisée.

### 3.4 Patients : Critères d'inclusion et d'exclusion

#### 3.4.1 Critères d'inclusion :

Pour pouvoir être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, et répondre aux critères d'inclusion suivant, inspirés des critères d'inclusion de l'étude Florali :

- Patients non intubés au moment de l'admission aux soins intensifs
- Patients présentant, de façon concomitante ou non:
  - une fréquence respiratoire de plus de 25 par minute au moins à deux reprises au cours des 24 heures suivant l'admission aux soins intensifs et
  - une hypoxémie significative définie par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur ou égal à 300 mmHg au moins à deux reprises au cours de la même période de 24 heures suivant l'admission
  - Une pression partielle artérielle de gaz carbonique ( $\text{PaCO}_2$ ) inférieure ou égale à 45 mmHg

L'heure de l'inclusion correspondait à l'heure de la première gazométrie montrant un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  inférieur ou égal à 300.

#### 3.4.2 Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion dans l'étude étaient les suivant :

- Présence d'un œdème aigu du poumon d'origine cardiogénique comme étiologie de l'insuffisance respiratoire aiguë
- Indication à une intubation en urgence comme par exemple arrêt circulatoire, arrêt respiratoire imminent, bradypnée inférieure à 12 cycles par minute ou pauses respiratoires
- Contre-indications à la VNI telles que retenues par la conférence de consensus de la SRLF <sup>16</sup>: Patient non coopérant ou s'opposant à la technique, pneumothorax non drainé, vomissements incoercibles, hémorragie digestive haute, traumatisme crânio-facial grave, obstacle sur les voies aériennes supérieures
- Antécédent personnel de maladie respiratoire chronique incluant la BPCO de stade GOLD II ou supérieur, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil appareillé, l'asthme, les bronchiectasies, la mucoviscidose et la fibrose pulmonaire
- Présence d'une défaillance d'organe significative autre que la défaillance respiratoire, à savoir :
  - Instabilité hémodynamique sévère (définie par une pression artérielle systolique de moins de 90 mmHg ou par l'utilisation de noradrénaline à une dose égale ou supérieure 25 µg/minute)
  - Défaillance neurologique majeure (définie par des troubles de l'état de conscience avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 12/15 ou par une agitation majeure).
  - Aplasie profonde (définie par des leucocytes totaux à moins de 1 G/l ou des neutrophiles à moins de 0.5 G/l)
- Situations de limitation ou d'abstention thérapeutique d'emblée, avec une survie d'estimée à moins de 30 jours, incluant les situations où était prise d'emblée la décision de non intubation en cas d'aggravation. A noter cependant qu'il était accepté pour

l'inclusion dans l'étude qu'une décision de limitation thérapeutique ou de non intubation ait été prise après l'admission durant le séjour aux soins intensifs.

### 3.5 Récolte des données :

La liste de l'ensemble des patients admis au SMIA au cours de la période d'intérêt de l'étude (un an) a été utilisée pour sélectionner les patients pouvant présenter les critères d'inclusion dans l'étude. Pratiquement, le dossier Metavision de tous les patients ayant séjourné dans le service durant la période d'intérêt de l'étude a été consulté afin de sélectionner les patients qui réunissaient les critères d'inclusion et ne présentait pas de critère d'exclusion. Pour tous ces patients, les données prévues dans le protocole de l'étude et détaillées ci-après ont été récoltées et renseignées dans un tableau excel dédié.

Les données récoltées pour chaque patient inclus étaient les suivantes :

#### *3.5.1 Données générales*

- Age et sexe
- Taille et poids. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé au moyen de la formule  $IMC = \text{Poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (cm)}$

#### *3.5.2 Données d'admission aux soins intensifs*

- Motif d'admission aux soins intensifs
- Score de gravité SAPS II (Simplified acute physiology score II)
- Antécédents médicaux : insuffisance cardiaque, maladies respiratoires chroniques, tabagisme actif ou ancien, pathologie oncologique, leucopénie, prise d'un traitement immunosupresseur

#### *3.5.3 Données à l'inclusion*

- Date et heure de la réunion des critères d'inclusion
- Délai entre l'admission aux soins intensifs et la réunion des critères d'inclusion
- Cause principale de l'insuffisance respiratoire aiguë, déterminée sur la base du dossier médical et de l'avis de sortie
- Paramètres vitaux et gazométrie artérielle à l'inclusion : Fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique, pression artérielle moyenne, PaO<sub>2</sub>, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH artériel, taux de bicarbonate, taux de lactate et taux d'hémoglobine
- Présence ou non d'infiltrats pulmonaires bilatéraux sur la radiographie du thorax effectuée le jour de l'inclusion (déterminé sur la base de l'analyse rétrospective de cliché radiologique).
- Mode d'administration de l'oxygène/support respiratoire non invasif utilisé au moment de l'inclusion et quantité d'oxygène administrée (Débit d'O<sub>2</sub> ou FIO<sub>2</sub> réelle ou estimée en fonction de la méthode d'administration utilisée).

#### *3.5.4 Données en lien avec le support ventilatoire :*

- Données relatives à la première séance de VNI effectuée aux soins intensifs s'il y a lieu (y compris éventuelle séance de VNI effectuée avant la réunion des critères d'inclusion), avec : heure du début, durée de la séance, pressions inspiratoire (IPAP) et expiratoire positive (PEP) utilisées.
- Détails du support respiratoire non invasif administré dans les 24 heures, entre 24 et 48 heures et entre 48 à 72 heures après l'inclusion dans l'étude avec documentation pour chacune des périodes des techniques de support ventilatoire non invasif utilisées (oxygénothérapie standard, oxygénation nasale à haut débit, CPAP ou VNI), de la durée totale de l'utilisation de chaque technique en heures, et du nombre de séances de VNI effectuées
- Nombre total de jours durant lesquels de la VNI d'une part et de l'oxygénothérapie nasale à haut débit d'autre part ont été utilisées au cours du séjour aux soins intensifs

### *3.5.5 Données en lien avec l'évolution du patient:*

- Nécessité d'une/plusieurs intubations endotrachéales dans les 28 jours suivant l'admission aux soins intensifs avec documentation :
  - de l'heure et de la date de l'/des intubation(s).
  - de la raison de l'/des intubation(s) (défaillance respiratoire, circulatoire, neurologique ou autre) déterminée(s) sur la base des dossiers médicaux. S'il y avait plusieurs raisons à l'intubation, elles étaient relevées séparément.
  - de la/les éventuelle(s) extubation(s) avec date et heure de la (des) extubations.
- Nécessité d'une trachéotomie avec documentation de la raison du recours à la trachéotomie (sevrage ventilatoire difficile, défaillance neurologique, troubles de déglutition hors défaillance neurologique, autre). S'il y avait plusieurs raisons à la trachéotomie, chacune était relevée séparément. Date et heure de la trachéotomie.
- Complications survenues durant le séjour aux soins intensifs : arrêt cardiorespiratoire, choc septique, pneumonie nosocomiale ou arythmie cardiaque, déterminées sur la base du dossier médical et de l'avis de sortie. S'il survenait plusieurs complications au cours du séjour, chacune était relevée séparément.
- Nombre total de jours avec ventilation invasive par intubation endotrachéale ou trachéotomie avec ventilation pendant plus de 12h/24h durant les 28 jours après l'inclusion dans l'étude.
- Mortalité durant le séjour aux soins intensifs ainsi qu'à 90 jours après l'inclusion. A noter que tout patient sorti vivant de l'hôpital était considéré comme vivant à 90 jours après l'inclusion.
- Cause(s) principale(s) du décès pour les patients décédés aux soins intensifs, déterminée sur la base des dossiers médicaux et des avis de sortie : Choc réfractaire, hypoxémie réfractaire, arrêt cardio-respiratoire ou autre.

### 3.6 Analyse des données/Statistique

Les données récoltées ont été analysées de façon à répondre aux objectifs prédéterminés.

Pour la comparaison des techniques de supports ventilatoires utilisés avant et après la publication de l'étude Florali (Objectif principal de l'étude), tous les patients inclus dans la base de données ont été pris en compte pour l'analyse.

En ce qui concerne l'analyse du devenir des patients en relation avec les techniques de support ventilatoire non invasifs utilisés, les groupes suivants ont été comparés :

- a) Groupe A : Groupe des patients traités au moyen d'une association VNI et oxygénothérapie nasale à haut débit sans prédominance du traitement de VNI. Ce groupe comprenait les patients chez qui de la VNI avait été utilisée durant moins de 50% des jours durant lesquels une assistance ventilatoire non invasive a été utilisée.
- b) Groupe B : Groupe des patients traités par de la VNI durant plus de 50% des jours durant lesquels une assistance ventilatoire non invasive a été utilisée.
- c) Groupe C : Groupe des patients traités par oxygénothérapie standard seule.
- d) Groupe D : Groupe des patients traités par oxygénothérapie à haut débit seule.

Pour ce qui est de l'analyse séparée des patients des périodes 1 et 2 avant et après la parution de l'étude Florali, les groupe A et D ont été fusionnés au vu du très faible nombre de patients traités par oxygénothérapie à haut débit seule (1 seul patient) au cours de la période 1.

En ce qui concerne la comparaison du devenir des patients de la population étudiée versus le devenir des patients de l'étude Florali, de façon à pouvoir comparer avec les groupes de patients de Florali, les groupes de comparaison retenus ont été les suivants :

- Groupe C : Groupe des patients traités par oxygénothérapie standard seule.
- Groupe D : Groupe des patients traités par oxygénothérapie à haut débit seule.
- Groupes A et B traités en semble

La normalité de la répartition des variables quantitatives a été testée au moyen du test de Shapiro-Wilk ainsi qu'au moyen d'histogrammes. La majorité des variables ayant une répartition non normale, les résultats sont donnés en médiane et écarts types, sauf spécification contraire. En particulier, pour les comparaisons avec Florali, les moyennes ont dû être utilisées puisque seule cette information était disponible dans la publication Florali et pouvait servir de base de comparaison.

Les comparaisons de variables quantitatives entre deux groupes ont été effectuées au moyen de T-tests si les répartitions étaient normales et au moyen de tests de Mann-Whitney dans le cas contraire. Lorsqu'il y avait plus de deux groupes à comparer, les comparaisons entre variables quantitatives ont été effectuées au moyen d'une one-way ANOVA si la répartition des données concernées était normale et au moyen d'une one-way ANOVA sur les rangs (test de Kruskal Wallis) dans le cas contraire.

Concernant les données de type catégorielle, elles ont été comparées au moyen du test du Chi carré ou du test du Fisher's exact lorsque le nombre d'évènement était inférieur à 5 dans l'un des groupes.

Pour tous les tests statistiques, une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel Medcalc 15.10 (MedCalc Software), ainsi qu'avec le calculateur statistique disponible online à l'adresse <http://www.socscistatistics.com/test>.

## **4. Résultats:**

Sur les 1924 patients admis au cours de la période de l'étude dans le service de médecine intensive adulte du CHUV, 134 patients présentaient les critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion. Ces 134 patients ont été inclus dans l'étude.

Parmi ces 134 patients, 61 patients ont été admis aux soins intensifs entre le 1<sup>er</sup> décembre 2014 et le 30 mai 2015. Ils constituent le groupe de patients de la période 1 qui correspond à la période avant la publication de l'étude Florali. Les 73 autres patients inclus ont été admis aux soins intensifs entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 30 novembre 2015. Ils constituent le groupe de patients de la période 2, correspondant à la période après la publication de l'étude Florali.

### **4.1 Comparaison des caractéristiques des patients et des techniques de supports ventilatoires non invasifs utilisées au cours des périodes 1 et 2, avant et après la publication de l'étude Florali**

En termes de caractéristiques à l'inclusion, les patients inclus dans l'étude au cours des périodes 1 et 2, étaient similaires pour toutes les caractéristiques étudiées (Table 1) sauf pour le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  à l'admission qui étaient légèrement plus élevés chez les patients de la période 2 : 189 [140-241] versus 167 [106-206] ( $p=0.03$ ). A noter que la  $\text{PaO}_2$  était comparable au cours des deux périodes et que c'est la  $\text{FIO}_2$  qui était plus basse au cours de la période 2 ( $\text{FiO}_2$  médiane de 45 [37-70] % durant la période 1 et de 40 [31-60] % durant la période 2,  $p=0.03$ ). Le type de support ventilatoire utilisé au moment de l'inclusion ainsi que les réglages principaux sont mentionnés en annexe dans la table A1.

Les motifs d'admission aux soins intensifs (Table 1) étaient similaires chez les patients de la période 1 et de la période 2, avec une majorité d'insuffisance respiratoire (54% dans le groupe de patients de la période 1 et 44% dans le groupe de patients de la période 2) suivie par le sepsis sévère ou le choc septique (18% dans les deux groupes). L'insuffisance respiratoire aiguë était majoritairement secondaire à des pneumonies durant les deux périodes (47% des causes durant la période 1, 31% durant la période 2), avec une majorité de pneumonies communautaires (24% des causes durant la période 1, 12% durant la période 2). Les sepsis sévères et chocs septiques d'origines extra-pulmonaires étaient la seconde cause la plus fréquente de l'insuffisance respiratoire aiguë (23% des causes durant la période 1, 29% durant la période 2). Les autres causes, à savoir les atélectasies, les polytraumatismes ou les embolies pulmonaires étaient moins fréquemment rencontrées. Les scores SAPS 2 médians, reflétant la morbidité et le pronostic des patients à l'admission dans le service étaient similaires au cours des deux périodes analysées (40 [31-47] durant la période 1 et de 35 [25-46] durant la période 2,  $p=0.12$ ). Concernant la présence radiologique d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'inclusion, les deux groupes étaient comparables avec 46% d'infiltrats bilatéraux dans le groupe 1 et 41% dans le groupe 2 ( $p=0.58$ ) (Table 1).

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Décembre 2014 à Mai 2015 N=61 patients</b>	<b>Juin 2015 à Novembre 2015 N=73 patients</b>	<b>Valeur p</b>
Age [ans]	68 [54 ;74]	66 [54 ;75]	0.75
Femmes/Hommes	13/48	52/21	0.32
Indice de masse corporelle [kg/m <sup>2</sup> ]	24 [22 ;30]	24 [22 ;27]	0.43
<b>Raison de l'admission aux soins intensifs:</b>			
Insuffisance respiratoire	33 (54%)	32 (44%)	0.23
Instabilité hémodynamique hors sepsis	5 (8%)	13 (18%)	0.1
Sepsis sévère ou Choc septique	11 (18%)	13 (18%)	0.97
Polytraumatisme	1 (2%)	3 (4%)	0.4
Hémorragie	2 (3%)	2 (3%)	0.85
Surveillance post-opératoire	5 (8%)	10 (14%)	0.31
Autre	7 (11%)	5 (7%)	0.35
Score SAPS II	40 [31 ;47]	35 [25 ;46]	0.19
Délai entre admission aux SI et inclusion [h]	1 :49 [0 :43 ; 6 :03]	1 :31 [0 :37 ; 4 :25]	0.32
<b>Cause de l'insuffisance respiratoire aiguë :</b>			
Pneumonie communautaire	15 (24%)	9 (12%)	0.06
Pneumonie nosocomiale	12 (20%)	9 (12%)	0.24
Pneumonie d'aspiration	2 (3%)	5 (7%)	0.35
Sepsis/choc septique d'origine extra- pulmonaire	14 (23%)	21 (29%)	0.44
Pneumonie de l'immunosupprimé	3 (5%)	2 (3%)	0.5
Atélectasies	6 (10%)	5 (7%)	0.53
Polytraumatisé	1 (2%)	3 (4%)	0.4
Embolie pulmonaire	4 (6%)	6 (8%)	0.71
Autres	6 (10%)	16 (22%)	0.06
<b>Comorbidités</b>			
Tabagisme ancien ou actif	23 (38%)	24 (33%)	0.55
Antécédents d'insuffisance cardiaque	11 (18%)	8 (11%)	0.24
Antécédents de maladie respiratoire chronique	7 (11%)	6 (8%)	0.52
Maladie oncologique active	21 (34%)	31 (42%)	0.34
Immunosuppression ou traitement immunosuppresseur	9 (15%)	7 (10%)	0.55
<b>Paramètres vitaux à l'inclusion</b>			
Fréquence cardiaque [bat/min]	102 [88 ;114]	97 [85 ;115]	0.51
Fréquence respiratoire [cycles/min]	29 [27 ;32]	29 [27 ;31]	0.93
Pression artérielle systolique [mmHg]	124[106 ;143]	120 [103 ;135]	0.25
Pression artérielle diastolique [mmHg]	62 [55 ;70]	62 [54 ;71]	0.64
Pression artérielle moyenne [mmHg]	81 [72 ;92]	81 [69 ;92]	0.49
Débit de Noradrénaline à l'inclusion [µg/min]	0 [0 ;3]	0 [0 ;4]	0.72

<b>Gazométrie artérielle à l'inclusion :</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	167 [106 ; 206]	189 [140 ; 241]	0.03
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	72 [63 ; 85]	76 [68 ; 84]	0.34
SaO <sub>2</sub> [%]	95 [92.5 ; 96.9]	95.5 [93.4 ; 97.1]	0.48
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	31.9 [28.3 ; 37.5]	31.6 [28.1 ; 37.8]	0.87
pH	7.41 [7.37 ; 7.46]	7.41 [7.34 ; 7.46]	0.52
Bicarbonates [mmol/l]	19.4 [17.1 ; 23.8]	20.9 [16.5 ; 23.3]	0.94
Hémoglobine [g/l]	98 [86 ; 121]	104 [87 ; 120]	0.44
Lactate [mmol/l]	1.6 [1 ; 2.8]	1.3 [0.9 ; 2.4]	0.27
Présence d'infiltrats pulmonaires radiologiques bilatéraux à l'inclusion	28 (46%)	30 (41%)	0.58

Table 1 : Caractéristiques des patients inclus hospitalisés avant (Période 1) et après (Période 2) la publication de l'étude Florali. PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel. FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en oxygène. SaO<sub>2</sub> : Saturation en oxygène du sang artériel. PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel.

En ce qui concerne les pratiques de support ventilatoire non invasif dans le service de soins intensifs du CHUV avant et après la parution de l'étude Florali, il y avait une tendance à la baisse de la prescription de VNI durant la période 2 même si celle-ci n'était pas significative. De la VNI a été utilisée chez 79% des patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique au cours de la période 1 alors qu'elle n'a été utilisée que chez 66% des patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique au cours de la période 2 ( $p=0.12$ ). L'oxygénothérapie à haut débit n'a quant à elle pas été utilisée chez une plus grande proportion de patients au cours de la période 2 (34% en période 2 versus 33% en période 1,  $p=0.86$ ). Lorsqu'elle a été utilisée, l'oxygénothérapie à haut débit a été utilisée la plupart du temps en alternance avec de la VNI. Au cours de la période 1, un seul patient a été traité par oxygénothérapie à haut débit uniquement. Au cours de la période 2, ce nombre s'élevait à 7 patients ( $p=0.05$ ).

Comme illustré dans la figure 1, le nombre d'heures de VNI a diminué au cours de la période 2. Cette diminution était significative en ce qui concerne la tranche des 24 premières heures post-inclusion, avec 462h cumulées (correspondant à  $7h34 \pm 7h01$  en moyenne par patient inclus au cours de la période) de VNI effectuées au cours des 24 premières heures post-inclusion durant la période 1 contre 343h cumulées (correspondant à  $4h42 \pm 5h36$  en moyenne par patient inclus au cours de la période) de VNI effectuées au cours des 24 premières heures post-inclusion durant la période 2 ( $p=0.01$ ). Le nombre de séances de VNI par patient tendait à être moins élevé en période 2 (Figure 2), dans les premières 24 heures, entre 24 et 48 heures et entre 48 et 72 heures post inclusion. Cette baisse était cependant non statistiquement significative.

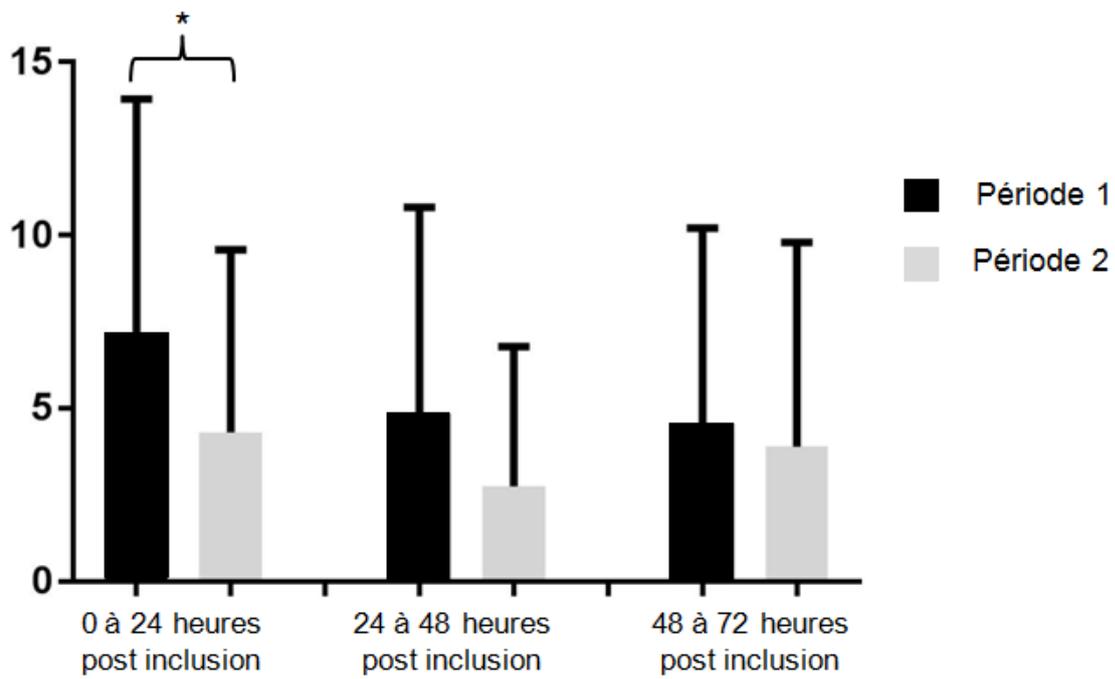


Figure 1 : Nombre total d'heures de VNI. Différence significative entre période 1 et 2 à 24 heures post inclusion (\* =  $p < 0.05$ ). Représentation en moyennes et écart-types.

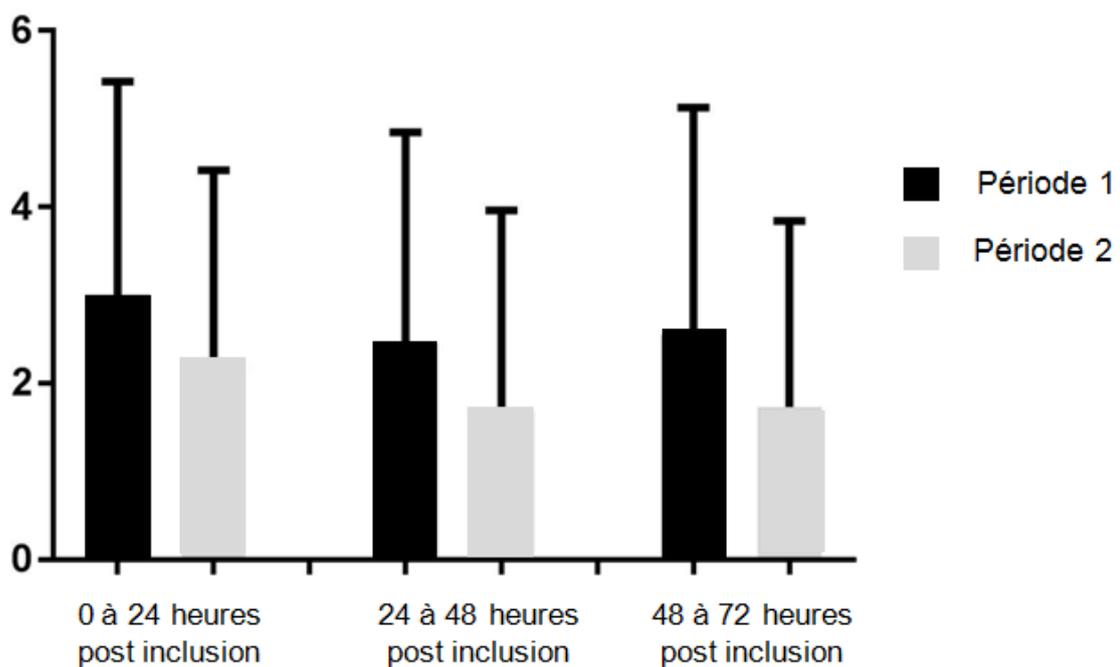


Figure 2 : Nombre de séances de VNI (en moyenne). Les différences entre les périodes 1 et 2 ne sont statistiquement pas significatives. Représentation en moyennes et écart-types.

Le nombre d'heures durant lequel de l'oxygénothérapie nasale à haut débit a été utilisée tendait à augmenter durant la période 2, dans les premières 24 heures, entre 24 et 48 heures et entre 48 et 72 heures (Figure 3) de façon cependant non statistiquement significative. Le nombre d'heures d'oxygénothérapie standard était également plus élevé au cours des 24 heures post inclusion durant la période 2 (Figure 4).

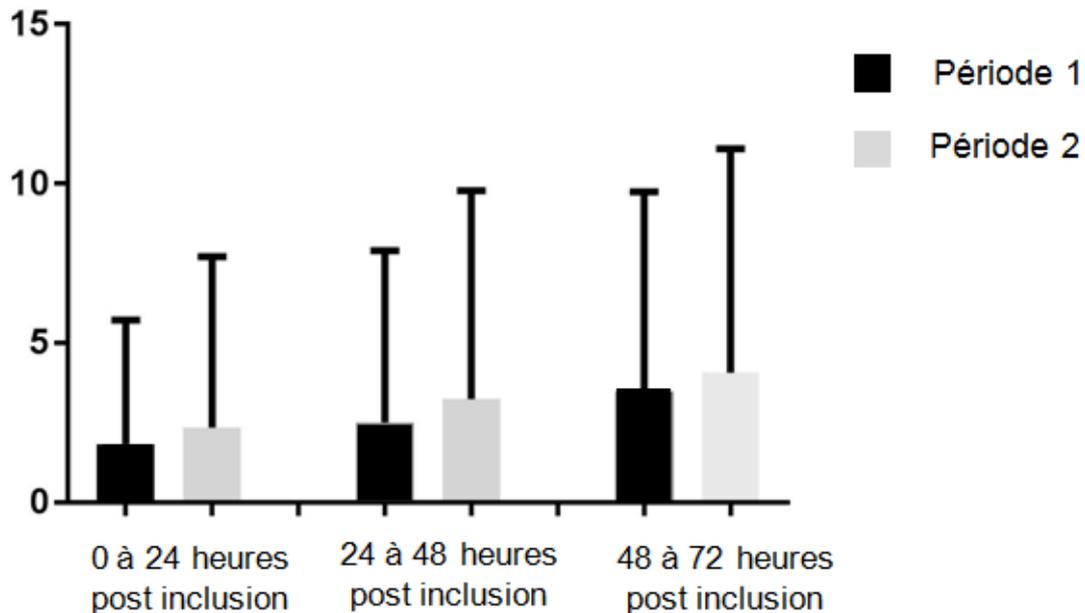


Figure 3 : Nombre d'heures d'oxygénothérapie nasale à haut débit. Les différences entre les périodes 1 et 2 ne sont statistiquement pas significatives. Représentation en moyennes et écart-types.

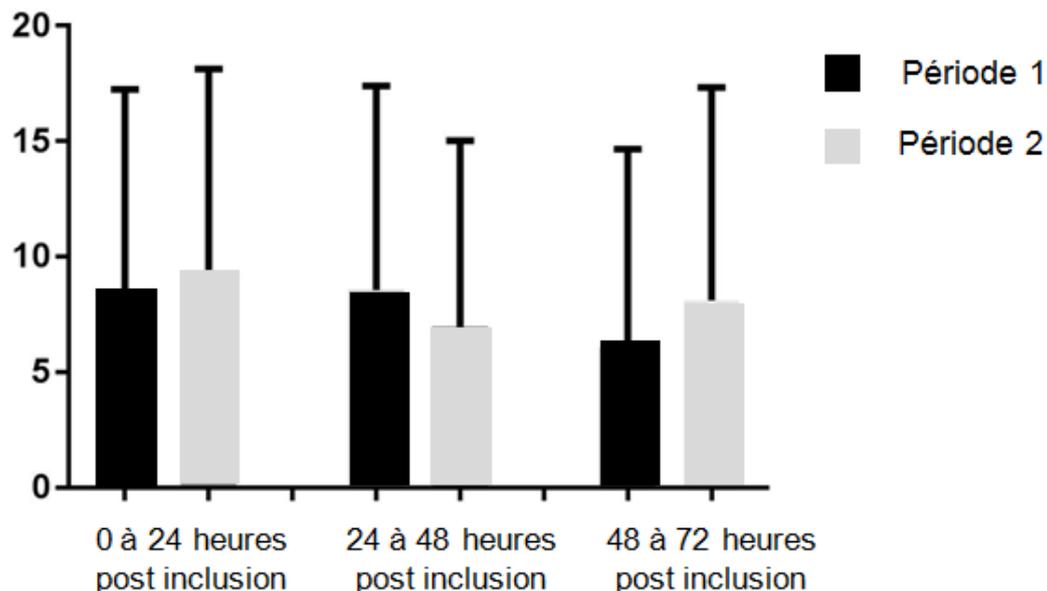


Figure 4 : Nombre d'heures d'oxygénothérapie standard. Les différences entre les périodes 1 et 2 ne sont statistiquement pas significatives. Représentation en moyennes et écart-types.

Les détails des durées d'utilisation des différentes techniques de support ventilatoire non invasifs et du nombre de séances de VNI sont disponibles en annexe dans la table A2.

4.2 Analyse de la corrélation entre les techniques de support ventilatoire non invasif utilisées au cours des trois premiers jours après la réunion des critères d'inclusion et le devenir des patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique dans l'ensemble de la population étudiée ainsi que dans les populations des périodes 1 et 2, avant et après la publication de l'étude Florali.

Dans l'ensemble de la population, le taux d'intubation était significativement plus élevé dans le groupe VNI prédominante (groupe B) que dans les autres groupes ( $p=0.001$ ). Les chiffres détaillés sont mentionnés dans la Table 2. La raison de l'intubation la plus fréquente était la défaillance respiratoire. Lorsqu'ils étaient intubés, les patients tendaient à l'être plus longtemps dans le groupe VNI que dans les autres groupes (Table 2).

Pour ce qui est des taux de complications durant le séjour aux soins intensifs, il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes analysés. La complication la plus fréquente était l'arythmie cardiaque, tous groupes confondus.

En terme de mortalité, il n'y avait pas de différence entre les groupes, que ce soit durant le séjour aux soins intensifs ou durant l'hospitalisation (Table 2). Pour l'ensemble des groupes, la cause de décès la plus fréquente durant le séjour aux soins intensifs était l'état de choc réfractaire (33 %,  $n=1$  dans groupe O2 haut débit seul, 40%,  $n=2$  dans groupe O2 haut débit et VNI, 50%,  $n=3$  dans groupe VNI seule, 100%,  $n=1$  dans groupe O2 standard), suivie par l'hypoxémie réfractaire (0 %,  $n=0$  dans groupe O2 haut débit seul, 40%,  $n=2$  dans groupe O2 haut débit et VNI, 33%,  $n=2$  dans groupe VNI seule, 0%,  $n=0$  dans groupe O2 standard).

	Oxygénothérapie nasale à haut débit seule (N=8) (Groupe D)	Oxygénothérapie nasale à haut débit combinée à la VNI (VNI non prédominante) (N=31) (Groupe A)	VNI (N=74) (VNI prédominante) (Groupe B)	Oxygénothérapie standard (N=29) (Groupe C)	p
<b>Score SAPS 2</b>	28.5 [25.75;53.75]	36 [27.5 ;45.5]	36 [26 ; 47]	39 [30.5 ; 42.25]	0.92
<b>Intubation dans les 28 jours post-inclusion n (%)</b>	1 (12%)	3 (10%)	32 (43%)	5 (17%)	0.001
Raison(s) de l'intubation (n) :					
Défaillance respiratoire	1	3	27	1	
Défaillance circulatoire	0	0	5	1	
Défaillance neurologique	0	0	1	1	
Autre	0	0	2	2	

<b>Trachéotomie dans les 28 jours post-inclusion</b>	0	0	7	0	
Raison(s) de la trachéotomie :					
Sevrage respiratoire difficile	NA	NA	7	NA	
Défaillance circulatoire	NA	NA	0	NA	
Défaillance neurologique	NA	NA	1	NA	
Autre	NA	NA	0	NA	
<b>Nombre de jours avec ventilation invasive chez les patients intubés</b>	1.0 [1.0 ;1.0]	3.5 [2.3 ;4.8]	9.0 [3.0 ;18.0]	2.0 [2.0 ;3.0]	0.055
<b>Complications durant le séjour aux SI n (%)</b>	3 (37.5%)	7 (22.5%)	30 (40.5%)	6 (20.7)	0.14
Choc septique	0 (0%)	2 (6.5%)	9 (12.2%)	0 (0%)	0.15
Pneumonie nosocomiale	0 (0%)	0 (0%)	7 (9.5%)	0 (0%)	0.07
Arrêt cardio-respiratoire	1 (12.5%)	1 (3.2%)	0 (0%)	1 (3.4%)	0.1
Arythmie cardiaque	2 (25%)	4 (12.9%)	14 (18.9%)	5 (17.2%)	0.83
<b>Décès durant le séjour aux soins intensifs</b>	3 (37.5%)	2 (6.5%)	7 (9.5%)	1 (3.4%)	0.12
Cause(s) du décès aux SI :					
Choc réfractaire	1 (33%)	2 (40%)	3 (50%)	1 (100%)	0.7
Hypoxémie réfractaire	0 (0%)	2 (40%)	2 (33%)	0 (0%)	0.46
Arrêt cardio-respiratoire	1 (33%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0.02
Autre	1 (33%)	1 (20%)	2 (33%)	0 (0%)	0.3
<b>Décès durant le séjour hospitalier</b>	3 (37.5%)	5 (16%)	17 (23%)	3 (10%)	0.26

Table 2 : Devenir des patients (Population globale) en fonction des techniques de support ventilatoire non invasifs utilisés. Groupe A : Combinaison utilisation oxygénothérapie à haut débit et VNI avec VNI non prédominante, Groupe B : VNI prédominante, Groupe C : oxygénothérapie standard seule, Groupe D oxygénothérapie à haut débit seule.

Dans la population des patients les plus hypoxémiques, dont le rapport  $PaO_2/FiO_2$  à l'inclusion était de moins de 200, le taux d'intubation à 28 jours post-inclusion dans le groupe ayant reçu de la VNI de façon prédominante était de 51% (N=47, 24 intubations), ce qui était significativement plus élevé que dans les autres groupes ( $p=0.001$ ). Pour tous les groupes, la raison la plus fréquente de l'intubation (Table 3) était la défaillance respiratoire, suivie par la défaillance circulatoire. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes dans les taux de mortalité, que ce soit aux soins intensifs ou durant le séjour hospitalier.

	Oxygénothérapie nasale à haut débit seule (N=6) (Groupe D)	Oxygénothérapie nasale à haut débit combinée à la VNI (VNI non prédominante) (N=26) (Groupe A)	VNI (N=47) (VNI prédominante) (Groupe B)	Oxygénothérapie standard (N=7) (Groupe C)	Valeur p
Score SAPS 2	27.5 (23.25 ; 28.75)	33.5 (27.25 ; 42.75)	36 (25.5 ; 46.5)	43 (36.5 ; 56.5)	0.28
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	111 (69.25 ; 147.5)	89 (72.25 ; 130.5)	145 (113 ; 173)	157 (102 ; 166)	0.0007 (B et C différents de A)
<b>Intubation dans les 28 jours post-inclusion</b>	0 (0%)	3 (11%)	24 (51%)	2 (28%)	0.001
<b>Raison de l'intubation :</b>					
Défaillance respiratoire	0	3	21	0	
Défaillance circulatoire	0	0	4	1	
Défaillance neurologique	0	0	0	1	
Autre	0	0	1	0	
<b>Trachéotomie dans les 28 jours post-inclusion</b>	0	0	6	0	
<b>Raison de la trachéotomie :</b>					
Défaillance respiratoire	0	0	6	0	
Défaillance circulatoire	0	0	0	0	
Défaillance neurologique	0	0	1	0	
Autre	0	0	0	0	
<b>Nombre total de jours avec ventilation invasive chez les patients intubés</b>	0.0*[0.0 ; 0.0]	3.5 [2.3 ; 4.8]	9 [3.0 ; 18.0]	4.5 [3.8 ; 5.3]	0.40
<b>Complications durant le séjour aux SI :</b>					
Choc septique	0	2	7	0	
Pneumonie nosocomiale	0	0	8	0	
Arrêt cardio-respiratoire	0	0	0	0	
Arythmie cardiaque	2	4	7	1	
<b>Décès durant le séjour aux soins intensifs</b>	1 (16.6%)	4 (15.4%)	4 (8.5%)	0 (0%)	0.59
<b>Cause du décès SI :</b>					
Choc réfractaire	1	2	3	0	
Hypoxémie réfractaire	0	3	1	0	

Arrêt cardio-respiratoire	0	0	0	0	
Autre	0	0	1	0	
<b>Décès durant le séjour hospitalier</b>	1 (16.6%)	5 (19.2%)	9 (19.1%)	0 (0%)	0.65

Table 3 : Devenir des patients les plus hypoxémiques (Population des patients avec PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> à l'inclusion) en fonction des techniques de support ventilatoire non invasifs utilisés. Groupe A : Combinaison utilisation oxygénothérapie à haut débit et VNI avec VNI non prédominante, Groupe B : VNI prédominante, Groupe C : oxygénothérapie standrad seule, Groupe D oxygénothérapie à haut débit seule.

Si l'on compare le devenir des patients au sein des différents groupes (A et D versus B et versus C) entre les périodes 1 et 2 on ne note pas de différence de taux d'intubation, de durée de ventilation invasive chez les patients intubés, de mortalité aux soins intensifs ou de mortalité hospitalière entre les période 1 et 2. Le détail de ces comparaisons est disponible en annexe (Table A3).

#### 4.3 Comparaison des caractéristiques générales et du devenir des patients inclus dans la présente étude avec les caractéristiques générales et le devenir des patients de l'étude Florali.

Comme illustré en détails dans la Table 4, par rapport aux patients de l'étude Florali, les patients inclus dans notre étude étaient un peu plus âgés et avaient des scores SAPS 2 plus élevés. Ils avaient également plus fréquemment des antécédents d'insuffisance cardiaque mais étaient moins fréquemment immunosupprimés. En ce qui concerne la cause principale de l'insuffisance respiratoire aigüe, les pneumonies communautaires étaient significativement plus nombreuses dans l'étude Florali (n=197, 63% dans Florali, n= 24, 18% dans notre étude, p= <0.001). Les sepsis ou chocs septiques d'origine extra-pulmonaire, au contraire, étaient plus fréquents dans notre étude (n= 35, 26% dans notre étude, n= 16, 5% dans l'étude Florali, p= <0.001). La présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à l'inclusion était plus fréquente dans l'étude Florali que dans notre étude (n=244, 79% dans l'étude Florali, n= 58, 43% dans notre étude, p= <0.001). En ce qui concerne les paramètres vitaux et gazométriques à l'inclusion, en comparaison aux patients de l'étude Florali, les patients de notre étude étaient légèrement moins tachypnéiques et moins hypoxémiques. Ils avaient une PaCO<sub>2</sub> également légèrement plus basse.

	<b>Notre étude (n= 134)</b>	<b>Etude Florali (n = 310)</b>	<b>p</b>
Age [ans]	63.5 +/-15.0	60.3 +/- 16.7	<0.05
% homme	75%	68%	0.18
Indice de masse corporelle [kg/m <sup>2</sup> ]	25.4+/-5.6	25.7 +/- 5.3	>0.05
Score SAPS II	36.9+/- 13.3	25.3 +/- 9.0	<0.05
<b>Cause de l'insuffisance respiratoire aigüe :</b>			
Pneumonie communautaire	24 (18%)	197 (63%)	<0.001

Pneumonie nosocomiale	21 (15%)	37 (11%)	0.63
Pneumonie d'aspiration	7 (5%)	6 (2%)	0.05
Sepsis/choc septique d'origine extra-pulmonaire	35 (26%)	16 (5%)	<0.001
Pneumonie de l'immunosupprimé	5 (4%)	20 (6%)	0.25
Autres	47 (35%)	34 (11%)	<0.001
<b>Comorbidités</b>			
Tabagisme ancien ou actif	47 (35%)	110 (35%)	0.93
Antécédents d'insuffisance cardiaque	19 (14%)	14 (4%)	<0.001
Immunosuppression ou traitement immunosuppresseur	16 (12%)	68 (22%)	0.01
<b>Paramètres vitaux à l'inclusion</b>			
Fréquence cardiaque [bat/min]	102.3 +/- 20.9	105.3 +/- 19.3	>0.05
Fréquence respiratoire [cycles/min]	30.1 +/- 4.4	32.7 +/- 6.3	<0.05
Pression artérielle systolique [mmHg]	122.8 +/- 26.3	128.3 +/- 22.3	<0.05
Pression artérielle moyenne [mmHg]	82.0 +/- 16.4	87.3 +/- 16.0	<0.05
<b>Gazométrie artérielle à l'inclusion :</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	177.2 +/- 71.2	155.7 +/- 78.0	<0.05
FiO <sub>2</sub>	0.50 +/- 0.21	0.63 +/- 0.17	<0.05
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	77.4 +/- 1.0	8.0 +/- 33.0	<0.05
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	32.6 +/- 6.7	35.0 +/- 5.7	<0.05
pH	7.40 +/- 0.07	7.43 +/- 0.06	<0.05
Présence d'infiltrats pulmonaires radiologiques bilatéraux à l'inclusion	58 (43%)	244 (79%)	<0.001

Table 4 : Comparaison des caractéristiques à l'inclusion chez les patients de l'étude Florali et chez les patients de notre étude. . PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène dans le sang artériel. FIO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en oxygène. SaO<sub>2</sub> : Saturation en oxygène du sang artériel. PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel.

Si l'on compare le devenir des patients de notre étude et celui des patient de Florali (Table 5), on constate que le taux d'intubation était plus élevé dans l'ensemble de la population de l'étude Florali que dans notre étude (44% dans l'étude Florali, 31% dans notre étude, p=0.005). Il en était de même dans chacun des groupes de traitement pris isolément (groupe oxygénothérapie à haut débit, groupe VNI et groupe oxygénothérapie standard , p=0.001). Cette différence de taux d'intubation avec un taux d'intubation plus bas dans notre étude se retrouvait dans le groupe global des patients les plus hypoxémiques (rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 à l'inclusion) ainsi que dans les sous-groupes définis par le traitement appliqué.

Concernant les complications durant le séjour aux soins intensifs, les chocs septiques (9% dans notre étude, 25% dans l'étude Florali,  $p = <0.001$ ) et les arrêts cardio-respiratoire (1% dans notre étude, 6% dans l'étude Florali,  $p=0.047$ ) étaient statistiquement plus nombreux dans l'étude Florali.

Les patients de notre étude séjournaient moins longtemps aux soins intensifs que les patients de l'étude Florali. Les décès durant le séjour aux soins intensifs étaient statistiquement plus élevés dans l'étude Florali que dans notre étude (21% versus 9%),  $p=0.01$ . Il en était de même des décès durant le séjour hospitalier (2 % dans Florali versus 10% dans notre étude,  $p=0.01$ ).

	<b>Notre étude (n=64)</b>	<b>Etude Florali (n=310)</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Intubation dans les 28 jours post-inclusion, population totale</b>	41 (31%)	139 (44%)	0.005
Groupe O <sub>2</sub> haut débit (Groupe D)	1 (12%)	40 (38%)	<0.001
Groupe VNI global (Groupe A et B)	35 (37%)	55 (50%)	0.04
Groupe O <sub>2</sub> standard (Groupe C)	5 (17%)	44 (47%)	0.001
<b>Raison de l'intubation, population totale :</b>			
Défaillance respiratoire	32 (78%)	128 (92%)	<0.001
Défaillance circulatoire	6 (15%)	17 (12%)	0.66
Défaillance neurologique	2 (5%)	31 (22%)	0.001
<b>Intubation dans les 28 jours post-inclusion, population avec PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;200</b>	29 (34%)	115 (48%)	0.001
Groupe O <sub>2</sub> haut débit (Groupe D)	0 (0%)	29 (35%)	<0.001
Groupe VNI global (Groupe A et B)	26 (19%)	47 (58%)	0.26
Groupe O <sub>2</sub> standard (Groupe C)	2 (28%)	39 (53%)	<0.001
<b>Durée totale du séjour aux soins intensifs</b>	6.58 +/- 7.04	13.83 +/- 14.38	<0.05
<b>Complications durant le séjour aux SI :</b>			
Choc septique	12 (9%)	79 (25%)	<0.001
Pneumonie nosocomiale	10 (7%)	21 (7%)	0.66
Arrêt cardio-respiratoire	2 (1%)	18 (6%)	0.047
Arythmie cardiaque	23 (17%)	44 (14%)	0.42
<b>Décès durant le séjour aux soins intensifs</b>	12 (9%)	57 (18%)	0.01
Groupe O <sub>2</sub> haut débit (Groupe D)	3 (24%)	12 (11%)	0.005
Groupe VNI global (Groupe A et B)	11 (11%)	27 (25%)	0.71
Groupe O <sub>2</sub> standard (Groupe C)	1 (3%)	18 (19%)	0.01
<b>Décès durant le séjour hospitalier aux soins intensifs</b>	13 (10%)	66 (21%)	0.003
Groupe O <sub>2</sub> haut débit (Groupe D)	0 (0%)	13 (12%)	0.01
Groupe VNI global (Groupe A et B)	11 (11%)	31 (28%)	0.55

Groupe O <sub>2</sub> standard (Groupe C)	2 (7%)	22 (23%)	0.01
---	--------	----------	------

Table 4: Comparaison du devenir des patients de notre étude avec le devenir des patients de l'étude Florali Groupe A : Combinaison utilisation oxygénothérapie à haut débit et VNI avec VNI non prédominante, Groupe B : VNI prédominante, Groupe C : oxygénothérapie standard seule, Groupe D oxygénothérapie à haut débit seule.

## **5. Discussion :**

Notre étude a mis en évidence une modification des pratiques en terme de support ventilatoire non invasif entre les périodes avant et après la publication de l'étude Florali avec une tendance à une diminution des prescriptions de VNI après la publication de Florali et une diminution significative du nombre d'heures de VNI effectuées dans la phase précoce du diagnostic de l'insuffisance respiratoire hypoxémique. L'oxygénothérapie à haut débit tendait également à être plus utilisée après la publication de Florali. Notre étude a par ailleurs mis en évidence que bien qu'ils ne soient pas plus gravement malades au moment de l'inclusion, les patients qui ont reçu de la VNI de façon prédominante ont été plus fréquemment intubés que les patients des autres groupes. Finalement, la comparaison des patients de Florali avec les patients de notre étude montre que les deux populations sont relativement différentes avec notamment moins de pneumonies mais des patients plus gravement atteints dans notre étude. Bien que présentant des scores de gravité moindre, les patients de Florali avaient une évolution plus défavorable avec notamment une mortalité plus élevée que les patients de notre étude.

Avant de discuter plus en détails les résultats de cette étude, il est important d'en relever les principales limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective basée sur des données enregistrées sans sélection préalable dans le cadre du soin dans un logiciel informatique. Il n'est de ce fait pas possible d'en vérifier la validité.

Deuxièmement, la taille de notre échantillon est limitée à 134 patients, ce qui était possiblement insuffisant pour démontrer une différence statistiquement significative sur certaines comparaisons, en particulier lorsque l'évènement étudié survient rarement. Nous n'avons pas déterminé de taille d'échantillon a priori mais décidé d'analyser une période de durée déterminée. Une possibilité serait d'effectuer des calculs d'effectif à retro afin de déterminer quelle taille d'échantillon aurait été nécessaire pour démontrer une différence sur les outcomes d'intérêt majeur.

Troisièmement, concernant les critères d'inclusion, ils ont été déterminés en se basant sur ceux de l'étude Florali. Au vu du caractère rétrospectif de notre étude, nous n'avons cependant pas pu strictement appliquer les critères de l'étude Florali et avons dû faire des choix, choix de nature parfois arbitraire. Les critères d'inclusion de notre étude ont cependant été déterminés avant le début de la récolte de données et n'ont pas été modifiés au cours de la récolte de données. Afin d'éviter d'inclure des patients ne présentant pas véritablement d'insuffisance respiratoire, nous avons défini des critères de sélection allant dans le sens d'une insuffisance respiratoire aiguë claire, avec par exemple la nécessité de

présenter une tachypnée à plus de 25/minute au moins à deux reprises au cours des premières 24 heures après l'admission.

Quatrièmement, nous avons compté pour chaque patient, décédé ou non durant l'hospitalisation, le nombre de jours avec ventilation invasive entre le jour d'inclusion et le 28<sup>ème</sup> jour post-inclusion. Ainsi, les patients décédés en cours d'hospitalisation peuvent avoir fait faussement diminuer le nombre total de jours avec ventilation invasive. Le nombre de jours passés en vie et sans ventilation invasive entre le jour d'inclusion et le 28<sup>ème</sup> jour post-inclusion sera pris en compte dans des analyses ultérieures, afin de contrer cette limitation liée aux patients décédés.

Cinquièmement, la répartition des groupes de patients utilisés pour les comparaisons est de nature arbitraire et peut être remise en question. Le groupe « oxygénothérapie nasale à haut débit seule » avait une taille très limitée, en particulier au cours de la période 1, ce qui rendait certaines comparaisons aux autres groupes peu représentatives. C'est pour cette raison que nous avons décidé de créer un groupe composite regroupant l'utilisation d'oxygène à haut débit seul ou en association avec de la VNI durant moins de 50% du temps. Par opposition, dans le groupe VNI, la VNI devait avoir été utilisée plus de 50% du temps par rapport à l'oxygénothérapie nasale à haut débit. Ce seuil de 50% a été déterminé arbitrairement. Il est possible que l'utilisation de seuils différents pour la répartition des groupes aient conduit à des conclusions différentes relativement à certains des outcomes.

En ce qui concerne la comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude Florali, la petite taille du groupe « oxygénothérapie nasale à haut débit seule » limite l'intérêt de cette comparaison. Les caractéristiques des patients de notre étude sont également significativement différentes des caractéristiques à l'inclusion des patients de Florali. Ceci limite les conclusions que l'on peut tirer du 3<sup>ème</sup> objectif. De plus, dans l'étude Florali, seuls des moyennes et écarts types sont disponibles pour la comparaison. Seule une comparaison de moyennes au moyen de tests paramétriques a pu être effectuée, ce qui, étant donné que la répartition de la majorité de nos données est non paramétrique, est une approximation.

La mortalité des patients durant le séjour a été globalement faible dans notre étude en comparaison à la mortalité globale aux soins intensifs du CHUV (environ 15%). Ceci s'explique probablement par le fait qu'en ayant utilisé des critères d'inclusion et d'exclusion proches de ceux de l'étude Florali, nous avons exclu les patients les plus graves présentant une ou plusieurs autres dysfonctions d'organes en plus de l'atteinte respiratoire. Les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë (œdème aigu du poumon), de même que la majorité des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire chronique, ou une défaillance immunologique ont par ailleurs également été exclus. Ceci peut être considéré comme une des faiblesses de notre étude, et par la même peut-être une des faiblesses de l'étude Florali puisque les conclusions de ces deux études ne peuvent pas être généralisées à l'ensemble des patients admis aux soins intensifs.

Concernant l'objectif primaire de l'étude, on a pu constater des changements de pratique en termes d'utilisation des supports ventilatoires non invasifs après la publication de l'étude Florali.

Nos résultats montrent une tendance, au cours des six mois suivant la publication de l'étude Florali, à une augmentation de l'utilisation de l'oxygénothérapie nasale à haut débit, parallèlement à une baisse de l'utilisation de la VNI en terme de nombre d'heures durant les

trois premiers jours suivant l'inclusion dans l'étude. Ceci était particulièrement marqué au cours des premières 24 heures post inclusion. La VNI était par ailleurs utilisée chez une proportion moindre de patients après la publication de Florali. La raison de ce changement de pratique est vraisemblablement la démonstration par l'étude Florali que l'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit sans VNI en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique est associée à un meilleur devenir des patients que l'utilisation de VNI intensive.

De façon intéressante, l'utilisation de l'oxygénothérapie nasale à haut débit tendait à augmenter après la publication de Florali en terme de durée d'utilisation mais n'était cependant pas utilisée chez une proportion plus importante de patients. Ceci s'explique possiblement par le fait que l'habitude du service est d'utiliser la VNI en première intention chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique non hypercapnique même si cela est controversé dans la littérature. Au cours de la période 2, bien que la PaO<sub>2</sub> est similaire, la FIO<sub>2</sub> médiane utilisée est plus basse. Ceci pourrait être directement lié à l'augmentation de l'utilisation de l'oxygène à haut débit puisqu'avec cette technique la FIO<sub>2</sub> administrée est connue précisément et de ce fait potentiellement moins souvent surestimée.

L'évolution des pratiques en termes de support ventilatoire non invasif a été très rapide puisqu'elle est déjà mesurable dans les six mois suivant la publication de Florali. Ceci est inhabituel puisqu'habituellement l'application au lit du patient des résultats publiés prend des mois, voire des années. On peut faire l'hypothèse que cette évolution rapide des pratiques est liée au fait que les résultats de Florali ont largement été présentés dans les congrès de soins intensifs début 2015 déjà et ont fait l'objet de plusieurs présentations dans le service. De plus, la facilité d'application de l'oxygénothérapie à haut débit et sa bonne tolérance pour le patient sont certainement des facteurs favorisant son utilisation.

Concernant l'objectif secondaire du lien entre le devenir des patients et la technique de support ventilatoire non invasif utilisée, les patients qui n'ont pas reçu de la VNI de façon prédominante ont moins fréquemment dû être intubés. En d'autres termes, pour une gravité similaire, les patients qui ont reçu de la VNI de manière prédominante ont plus fréquemment dû être intubés. Lorsqu'ils étaient intubés, les patients de ce groupe le restaient par ailleurs plus longtemps. Les mêmes résultats ont été retrouvés chez l'ensemble des patients et chez le sous groupe des patients les plus hypoxémiques qui présentaient un rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 200 à l'inclusion. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude Florali qui montraient que les patients du groupe VNI avaient les outcomes les plus défavorables, et soulignaient le potentiel effet délétère de la VNI chez les patients présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique et non due à un œdème aigu du poumon.

Concernant notre 3<sup>ème</sup> objectif, en comparaison avec l'étude Florali, le devenir de nos patients concernant les taux d'intubation, certaines complications et la mortalité durant le séjour aux soins intensifs et le séjour hospitalier global, était meilleur. Ceci peut paraître surprenant étant donné que le score de gravité SAPS 2 était plus élevé dans notre étude que dans Florali. Les caractéristiques à l'admission des patients entre les deux études étaient cependant différentes avec en particulier plus d'insuffisance respiratoire de novo sur pneumonie dans le groupe des patients de Florali. Au vu des différences de caractéristiques à l'inclusion entre les patients de notre étude et les patients de Florali, il est difficile de conclure sur les différences de devenir des deux populations de patients.

## **6. Conclusion**

En conclusion, concernant notre objectif primaire, dans le service des Soins intensifs adultes du CHUV de Lausanne, nous constatons un changement dans les pratiques d'oxygénothérapie avant et après la parution de l'étude Florali, avec plus d'heures d'oxygénothérapie à haut débit combinées à moins d'heures de VNI dans les six mois après la publication de l'étude, sans que l'oxygénothérapie à haut débit ne soit pour autant utilisée chez une plus grande proportion de patients. Pour ce qui est de l'objectif secondaire, les résultats vont dans le sens d'un bénéfice de l'oxygénothérapie à haut débit en comparaison avec la VNI intensive avec notamment un taux d'intubation moindre chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique non hypercapnique qui n'ont pas été traités par VNI intensive.

## **7. Références :**

- <sup>1</sup> S. Maggiore et al, Nasal High-Flow versus Venturi Mask Oxygen Therapy after Extubation, AJRCCM, 2014 Aug
- <sup>2</sup> T. Monro-Somerville et al, The effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure : A systematic review and meta-analysis, Crit Care Med, 2016 Sep
- <sup>3</sup> S. Maitra et al, Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure : A meta-analysis and systematic review, J Crit Care, 2016 Oct
- <sup>4</sup> 3<sup>ème</sup> conférence de consensus SRLF, SFAR et SPLF sur la Ventilation Non Invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, octobre 2006
- <sup>5</sup> M. Antonelli et al, Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting-experience from the past 10 years, Crit Care, 2005 Feb
- <sup>6</sup> L'Her et al, Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury, Am J Respir Crit Care Med. 2016
- <sup>7</sup> M. Ferrer et al, Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure : a randomized clinical trial, Am J Respir Crit Care Med, 2003
- <sup>8</sup> R. Boldrini et al, Noninvasive mechanical ventilation, Curr Opin Crit Care, 2012 Feb
- <sup>9</sup> A. Nicolini et al, Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study, Minerva Anesthesiol, 2012 Dec
- <sup>10</sup> R. Cosentini et al, Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia : a randomized, controlled trial, Chest, 2010

<sup>11</sup> C. Delclaux et al, Treatment of acute hypoxemic non hypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by face mask : A randomized controlled trial, JAMA, 2000

<sup>12</sup> Bellani G et al, Am J Respir Crit Care Med, 2016

<sup>13</sup> J. Messika et al, Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS : a 1-year observational study, Respir Care, 2015

<sup>14</sup> J.-P. Frat et al, High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure, NEJM, 2015 June

<sup>15</sup> F. Stephan et al, Ventilation non invasive par BiPAP comparée au système OPTIFLOW chez les patients hypoxémiques après chirurgie cardio-thoracique, Annfar, 2014 Sep

## Annexes

	<b>Décembre 2014 à Mai 2015</b> N=61 patients	<b>Juin 2015 à Novembre 2015</b> N=73 patients	<b>p</b>
<b>Moyen d'administration de l'oxygène à l'inclusion :</b>			
Oxygénothérapie nasale à haut débit	5 (8%)	8 (11%)	0.59
Ventilation non invasive	26 (43%)	21 (29%)	0.09
Oxygénothérapie standard	30 (49%)	44 (60%)	0.20
<b>Réglages principaux :</b>			
FiO <sub>2</sub>	0.45 (0.37 ; 0.7) 0.54 +/- 0.22	0.4 (0.31 ; 0.6) 0.47 +/- 0.20	0.03
Débit d'oxygène si oxygénothérapie standard [L/min]	4.5 (3.25 ; 6) 4.96 +/- 2.23	3 (2 ; 4) 3.63 +/- 2.04	0.01
Débit d'air si oxygénothérapie nasale à haut débit [L/min]	40 (40 ; 40)	40 (38.75 ; 43.75)	1
IPAP si VNI [cmH <sub>2</sub> O]	12 (12 ; 14)	12 (10 ; 13)	0.09
EPAP si VNI [cmH <sub>2</sub> O]	8 (7 ; 9)	7 (7 ; 8)	0.17
<b>Délai entre admission et début de la VNI [hh :mm]</b>	0 :39 (0 :05 ; 4 :21)	1 :00 (0 :05 ; 4 :58)	0.69
<b>Durée de la première séance de VNI en minutes [hh :mm]</b>	120 (57 ; 314)	84 (51 ; 150)	0.17

Table A1 : Type de support ventilatoire utilisé au moment de l'inclusion ainsi que les réglages principaux sont mentionnés en annexe dans la table A1. FIO<sub>2</sub> : Fraction inspirée d'oxygène. VNI : Ventilation non invasive. IPAP : Pression inspiratoire positive. EPAP : Pression expiratoire positive.

	<b>Décembre 2014 à Mai 2015</b> N=61 patients	<b>Juin 2015 à Novembre 2015</b> N=73 patients	<b>p</b>
<b>Premières 24 heures post-inclusion :</b>			
Nombre d'heures d'oxygénothérapie haut débit totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	135 h 30 2 :13 +/- 4 :48	251 h 45 3 :26 +/- 6 :47	0.71
Nombre d'heures de VNI totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	462 h 00 7 :34 +/- 7 :01	343 h 19 4 :42 +/- 5 :36	0.01
Nombre de séances de VNI en moyenne par patient inclus	3.0 +/- 2.4	2.3 +/- 2.3	0.08
Nombre d'heures d'oxygénothérapie standard totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	737 h 00 12 :04 +/- 9 :22	1275 h 18 17 :28 +/- 36 :43	0.36
<b>24 à 48 heures post-inclusion :</b>			

Nombre d'heures d'oxygénothérapie haut débit totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	137 h 40 2 :30 +/- 5 :23	314 h 05 4 : 49 +/- 8 : 13	0.24
Nombre d'heures de VNI totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	290 h 50 5 :17 +/- 6 :27	216 h 25 3 :19 +/- 4 :44	0.05
Nombre de séances de VNI en moyenne par patient inclus	2.5 +/- 2.4	1.8 +/- 2.3	0.06
Nombre d'heures d'oxygénothérapie standard totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	590 h15 10 :43 +/- 9 :24	621 h 44 9 :33 +/- 9 :16	0.64
<b>48 à 72 heures post-inclusion :</b>			
Nombre d'heures d'oxygénothérapie haut débit totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	153 h 04 3 :33 +/- 6 :18	256 h 55 5 :21 +/- 8 :00	0.2
Nombre d'heures de VNI totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	195 h 26 4 :32 +/- 5 :39	190 h 35 3 :58 +/- 5 :45	0.38
Nombre de séances de VNI en moyenne par patient inclus	2.5 +/- 2.6	1.8 +/- 2.2	0.17
Nombre d'heures d'oxygénothérapie standard totales et en moyenne par patient inclus [hh :mm]	399 h 10 9 :16 +/- 9 :59	407 h 20 8 :29 +/- 9 :38	0.99
Nombre total de jours sous oxygénothérapie à haut débit en moyenne par patient inclus	1.3 +/- 2.3	1.8 +/- 3.1	0.42
Nombre total de jours sous VNI en moyenne par patient inclus	3.6 +/- 3.3	3.0 +/-3.5	0.19

Table A2 : Durées d'utilisation des différentes techniques de support ventilatoire non invasifs et nombre de séances de VNI au cours des 24h post inclusion, au cours de la période 24 à 48 heures post inclusion et au cours de la période 48 à 72 heures post inclusion. VNI : Ventilation non invasive.

	Oxygénothérapie nasale à haut débit seule ou combinée à la VNI (Groupe A et D)			Ventilation non invasive (Groupe B)			Oxygénothérapie standard (Groupe C)		
	Période 1 N=12	Période 2 N=27	p	Période 1 N=40	Période 2 N=34	p	Période 1 N=10	Période 2 N=19	p
<b>Score SAPS 2</b>	37 [31.5 ; 43.5]	35.5 [26 ; 47.5]	1	43.5 [28.8 ;48.3]	30.0 [21.8 ; 41.8]	0.18	39.0 (31.0 ; 42.8)	35.5 (29.3 ; 46.8)	0.63
<b>Intubation dans les 28 jours post-inclusion</b>	1 (9%)	2 (10%)	>0.05	16 (40%)	16 (47%)	0.54	1 (10%)	4 (21%)	>0.05
Raison (s) de l'intubation :									
Défaillance respiratoire	1	2		13	14		0	1	
Défaillance circulatoire	0	0		1	4		0	1	
Défaillance	0	0		1	0		1	0	

neurologique									
Autre	0	0		2	0		0	2	
<b>Trachéotomie dans les 28 jours post-inclusion</b>	0	0		5	2		0	0	
Raison (s) de la trachéotomie :									
Défaillance respiratoire	0	0		5	2		0	0	
Défaillance circulatoire	0	0		0	0		0	0	
Défaillance neurologique	0	0		1	0		0	0	
Autre	0	0		0	0		0	0	
<b>Nombre de jours avec ventilation invasive chez les patients intubés</b>	0.0 [0.0 ;0.0]	3.5 [2.3 ;4.8]	0.92	9.0 [4.0 ;18.0 !]	3.5 [1.75 ;18]	0.84	6 [6 ;6]	2 [1.8 ;2.3]	0.58
<b>Complications durant le séjour aux SI :</b>									
Choc septique	1	1		2	7		0	0	
Pneumonie nosocomiale	0	0		3	4		0	0	
Arrêt cardio-respiratoire	0	1		0	0		0	1	
Arythmie cardiaque	2	2		6	8		1	4	
<b>Décès durant le séjour aux soins intensifs</b>	2 (16.6%)	3 (11.1%)	>0.05	5 (12.5%)	2 (5.9%)	>0.05	0 (0%)	1 (5.3%)	>0.05
Cause du décès :									
Choc réfractaire	2	0		2	1		0	1	
Hypoxémie réfractaire	1	1		1	1		0	0	
Arrêt cardio-respiratoire	0	1		0	0		0	0	
Autre	0	1		2	0		0	0	
<b>Décès durant le séjour hospitalier</b>	2 (16.6%)	3 (11.1%)	>0.05	10 (25%)	7 (20.6%)	>0.05	0 (0%)	3 (15.8%)	>0.05

Table A3 : Devenir des patients au cours des périodes 1 et 2, en fonction des techniques de support ventilatoire non invasif utilisé avant et après parution de l'étude Florali. Période 1 du 1er décembre 2014 au 30 mai 2015. Période 2 de 1er juin 2015 au 30 novembre 2015.