

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-246

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(ANESTHESIE – REANIMATION)

par

Laurène CAUBERT

née le 26 juin 1990 à Bruges

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2019

Efficacité comparée de l'oxygénothérapie nasale à haut débit et du masque facial à haute concentration dans l'hypoxémie après chirurgie cardiaque
Etude HEARTFLOW

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Dr Mickaël VOURC'H

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Rozec, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma respectueuse gratitude.

A mon directeur de thèse, le Docteur Vourc'h, grâce à qui cette thèse est allée jusqu'à la publication. Merci de m'avoir accompagnée dans ce travail.

A Monsieur le Professeur Asehnoune, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Trouvez ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur Roussel, qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse en tant que chirurgien. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Johanna Nicolet, je te remercie d'être à l'origine de tout ce travail et d'avoir eu la patience de m'aider jusqu'au bout. Merci pour ton entière disponibilité, ta gentillesse et ton professionnalisme.

A mes parents, pour tout ce que vous m'avez transmis, votre éducation et votre amour. Merci de m'avoir soutenue depuis le début et d'avoir eu confiance en moi.

A Doudou et Jess, mon frère « lili » et ma sœur adorée.

A Maxime, merci à toi d'être là, d'accepter de partager ma vie et de réussir à me faire évoluer un peu plus chaque jour.

A tout le reste de ma famille, grande et recomposée, vous me transmettez toujours l'énergie nécessaire pour continuer, sans vous je n'y serai jamais arrivée.

A Clo et Clém, mes deux piliers, loin des yeux mais près du cœur.

A tous les Bordelais, Yann, Guigui, Anaïs, Romain, pour avoir passé six merveilleuses années à vos côtés entourée de fous-rires.

A la PotPot,

Pipo, mon binôme d'anesthésie, ma Whitney préférée, tu resteras la référente du CEE et du LBA *forever*.

Caneton, mon petit génie des mathématiques, de la lecture d'article et du bricolage, grâce à toi je gagne un peu plus de neurones chaque jour.

A tous les artistes peintres,

Gab, mais surtout Keith et le Petit Homme, pour tous ces points de vie gagnés par nos fous-rires débiles et pour ceux perdus en soirée, la date de cette nouvelle année est fixée au 22 novembre (tmtc). Fouz, maître de l'art du Souab, pour ta spontanéité, ta force, ton courage mais surtout ton twerk et ton anglais. Cilcé, le maître des calices, pour nos longues discussions sur le fonctionnement complexes de nos cerveaux féminins, et pour tes danses les plus folles. Esther, toujours la pêche et le sourire, à notre plus belle randonnée où l'on a réussi à répartir 360bpm à nos deux petits cœurs déneuvés. Louise, notre écolo-végan, sosie officiel de Maître-Gims.

A tous les autres spécimens,

Rémi, pour toutes tes résolutions prises depuis 5 ans. Chapat...quoique je dise tu ne seras jamais content. Mumu, pour ta fibre écolo et tes lunettes en bois. Flo, pour tes vibes enivrantes. Marwan, pour m'aider à ranger les tranches de saumon dans le frigo. Et tous les autres copains..

A toutes les équipes d'Anesthésie du CHU de Nantes, de La-Roche-Sur-Yon et de Saint-Nazaire.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	6
1.1 Chirurgie cardiaque et hypoxie.....	6
1.2 Physiologie de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales.....	9
1.3 Objectifs de l'étude.....	10
2. MATERIEL ET METHODE.....	11
2.1 Design de l'étude, contexte et considérations éthiques.....	11
2.2 Population.....	11
2.3 Randomisation.....	12
2.4 Intervention.....	13
2.5 Critères d'évaluation.....	15
2.5.1 Critère de jugement principal.....	15
2.5.2 Critères secondaires.....	16
2.6 Taille de l'échantillon.....	16
2.7 Analyse statistique.....	17
3. RESULTATS.....	18
3.1 Population.....	18
3.2 Critère de jugement principal.....	21
3.3 Critères secondaires.....	24
4. DISCUSSION.....	26
5. CONCLUSION.....	31
6. BIBLIOGRAPHIE.....	32
7. ANNEXES.....	36
7.1 Sevrage respiratoire post-opératoire.....	36
7.2 Formulaire de consentement du patient.....	37
7.3 Publication de l'étude HEARTFLOW.....	38
7.4 Editorial.....	47
RESUME.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BPM : battements par minute

CEC : circulation extra-corporelle

CHU : centre hospitalier universitaire

CPAP : continuous positive airway pressure

CPP : comité de protection des personnes

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CTCV : chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

CV : capacité vitale

FIO₂ : fraction inspirée en oxygène

IC : index cardiaque

IQR : interquartile range

MHC : masque haute concentration

NYHA : New-York Heart Association

ONHD : oxygénothérapie nasale à haut débit

PaCO₂ : pression artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : pression artérielle en oxygène

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique

PEP : pression expiratoire positive

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

SpO₂ : saturation pulsée en oxygène

TRALI : transfusion-associated lung injury

VNI : ventilation non invasive

V/Q : rapport ventilation/perfusion

1. INTRODUCTION

1.1 Chirurgie cardiaque et hypoxie

L'insuffisance coronarienne est un problème majeur de Santé Publique en France, responsable de 80 000 syndromes coronariens aigus par an dont 12 000 décès selon le rapport de l'INSERM 2019. Le principe du pontage aorto-coronarien, réalisé majoritairement sous circulation extra-corporelle (CEC), est de dériver du sang de l'aorte ou de ses branches pour contourner la partie sténosée d'une artère coronaire en utilisant une autogreffe artérielle ou veineuse. Cette chirurgie permet d'apporter un débit suffisant au-delà des sténoses de plus de 50% des artères coronaires. La CEC expose le sang à une surface non physiologique entraînant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) également majoré par le traumatisme chirurgical, l'anesthésie générale et l'hypothermie, induisant des lésions d'ischémie-reperfusion (1). Les lésions pulmonaires d'ischémie-reperfusion s'apparentent cliniquement à un œdème pulmonaire et un syndrome de détresse respiratoire aigu ayant pour conséquences la prolongation de la ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et l'augmentation de la mortalité post-opératoire. Les mécanismes physiopathologiques de l'ischémie-reperfusion sont complexes, liés à une augmentation de la perméabilité microvasculaire et des résistances vasculaires pulmonaires, associées à la libération de médiateurs de l'inflammation (neutrophiles, radicaux libres..). La période de reperfusion semble jouer un rôle plus important dans l'apparition de lésions pulmonaires, illustré par le travail de Fischer *et al.* (2). Dans un modèle de transplantation pulmonaire de rat, Fisher a mis en évidence que le temps d'ischémie froide, définie par la durée entre le prélèvement du greffon et la restauration de la circulation de l'organe, modifiait significativement le type de mort cellulaire. Après une durée d'ischémie froide de 6 à 12h, 30% des cellules mortes reentraient en apoptose pendant la période de reperfusion et 2% nécrosaient. A contrario, lorsque la durée d'ischémie froide était de 18h, 30% des cellules nécrosaient et moins de 1% reentraient en apoptose.

L'anesthésie générale avec ventilation mécanique est responsable d'une altération de l'oxygénation induisant des modifications respiratoires telles qu'une augmentation de la différence alvéolo-artérielle, l'apparition d'un syndrome restrictif, des atelectasies et des dysfonctions diaphragmatiques. Après induction anesthésique, la capacité résiduelle

fonctionnelle (CRF) diminue de 20%, entraînant une diminution de la compliance et par conséquent une fermeture des voies aériennes, créant des atélectasies (3). Le rapport ventilation/perfusion (V/Q) est modifié conduisant à une augmentation de l'effet shunt et de l'espace mort. La dysfonction diaphragmatique survient très rapidement sous ventilation mécanique et dès l'induction anesthésique. L'utilisation d'agents anesthésiques modulent la réponse respiratoire à plusieurs niveaux. Les hypnotiques et opioïdes entraînent une dépression dose-dépendante de la réponse à l'hypoxie et à l'hypercapnie. L'utilisation de curares diminue la réponse ventilatoire à l'hypoxie et altère la capacité contractile des muscles pharyngolaryngés, mais le bloc neuromusculaire résiduel reste un facteur de risque indépendant de survenue de complications pulmonaires postopératoires.

La voie d'abord chirurgicale est l'un des facteurs les plus importants qui influence le degré d'hypoxémie dans la période post-opératoire. En effet, au décours d'un pontage aorto-coronarien, le chirurgien réalise une sternotomie médiane qui altère significativement la mécanique ventilatoire, aggravée par le prélèvement d'une artère mammaire interne. La chirurgie thoracique entraîne également des douleurs post-opératoires, altérant la mécanique respiratoire et pouvant être responsable d'une respiration superficielle et d'une diminution de la toux. Tous ces éléments combinés favorisent l'apparition d'atélectasies et d'une dyspnée pouvant conduire à une insuffisance respiratoire post-opératoire.

L'insuffisance respiratoire aiguë a été récemment définie comme le rapport de la pression artérielle en oxygène sur la fraction inspirée d'oxygène inférieur à 300mmHg ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) associée à une fréquence respiratoire supérieure à 25 cycles/min et/ou des signes de détresse respiratoire (4). Sa gestion nécessite une approche globale ainsi qu'une évaluation de l'état du patient pour fournir un traitement spécifique (par exemple agents inotropes, diurétiques) ou porter l'indication d'une reprise chirurgicale (tels que des problèmes hémorragiques). Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) se définit selon les critères de Berlin par : l'absence de cause cardiogénique, une symptomatologie évoluant depuis moins d'une semaine, des opacités pulmonaires bilatérales et une altération modérée de l'oxygénation. La gravité de l'hypoxémie permet de classer le SDRA en trois catégories : léger ($200 \text{ mmHg} > \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 300 \text{ mmHg}$), modéré ($100 \text{ mmHg} > \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \geq 200 \text{ mmHg}$) ou sévère ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). La survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë en post-opératoire de chirurgie cardiaque, liée le plus souvent à la réponse inflammatoire systémique massive déclenchée par la CEC est rare, de l'ordre de 2% avec un taux de mortalité atteignant 50% (5). En chirurgie cardiaque, les complications post-opératoires peuvent conduire à une insuffisance respiratoire aiguë engageant le pronostic

vital, modifiant la réhabilitation post-opératoire précoce, augmentant le risque de réintubation et par conséquent le taux de mortalité (6).

L'incidence des complications pulmonaires post-opératoires après chirurgie cardiaque est de l'ordre de 25 à 50% (7,8). Parmi ces complications, les plus fréquentes sont les atélectasies, les pneumothorax, les pneumonies nosocomiales, les épanchements pleuraux et l'œdème aigu pulmonaire(9,10). L'atélectasie est la complication la plus fréquente en post-opératoire de pontage aorto-coronarien avec prise d'une ou deux artères mammaires internes, son incidence est de 73%(10). Elle concerne le plus souvent le lobe inférieur gauche. Certains facteurs de risques ont été identifiés en pré-opératoire tels que : une dyspnée NYHA 3 ou 4, un diabète pré-existant et la durée de la CEC (11). Les atélectasies sont responsables d'une diminution de la compliance pulmonaire, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et par conséquent diminuent l'oxygénation et augmente le risque de pneumonie en post-opératoire. L'épanchement pleural est la deuxième complication la plus fréquente en post-opératoire de chirurgie cardiaque, concernant environ 55% des patients (10). Il apparaît le plus souvent à gauche, de faible abondance, est responsable d'une dyspnée initiale et disparaît spontanément dans la majorité des cas lorsque la cause primitive est résolue (12). Dans de rares cas (<1%), l'épanchement massif doit être drainé. L'utilisation d'une PEP en fin d'intervention associée à des soins de kinésithérapie respiratoire et une mobilisation précoce après extubation, permettent de réduire l'incidence des épanchements pleuraux (13,14). L'incidence de la pneumopathie peut atteindre jusqu'à 35% des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque avec une mortalité post-opératoire à 30 jours pouvant atteindre 42% dans les groupes les plus à risque (15). Une pneumopathie est suspectée devant un infiltrat pulmonaire associé à au moins deux des facteurs suivants : température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, hyperleucocytose $\geq 12 \text{ G/L}$ ou $< 5 \text{ G/L}$, sécrétions purulentes. Le diagnostic est systématiquement confirmé par microbiologie (lavage broncho-alvéolaire ou aspiration endotrachéale). Parmi les facteurs étiologiques, on retrouve par ordre décroissant : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le tabac, les surinfections d'atélectasies, la ventilation mécanique prolongée, les transfusions sanguines (TRALI : transfusion-associated lung injury) et les micro-aspirations de sécrétions pharyngées.

Après chirurgie cardiaque, l'extubation précoce, proactive, est la meilleure solution pour réduire la durée de la ventilation mécanique et ainsi diminuer les complications (16). L'utilisation d'une pression expiratoire positive (PEP) en post-CEC immédiat ne suffit pas à régulariser les échanges gazeux. En attendant l'efficacité du traitement, l'oxygénothérapie

reste la première mesure symptomatique à mettre en œuvre aux soins intensifs et permet de limiter les conséquences de l'hypoxémie.

1.2 Physiologie de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales

En Réanimation, l'oxygène peut être délivré par plusieurs systèmes simples et peu coûteux, du plus bas au plus haut débit : lunettes, masque à oxygène, masque venturi, masque haute concentration (MHC). En détresse respiratoire, le patient génère des débits inspiratoires élevés qui dépassent les débits des systèmes d'oxygénothérapie standard entraînant l'inspiration d'air ambiant et donc une diminution de la FIO_2 réglée. Chez les patients atteints d'hypoxémie sévère, le dispositif idéal d'administration d'oxygène devrait associer une fraction inspirée en oxygène élevée et une tolérance parfaite du dispositif pour un soutien prolongé.

L'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) répond parfaitement à ces critères. En effet, cette méthode d'oxygénothérapie peut fournir jusqu'à 60L/min d'oxygène pur (FIO_2 100%) chauffé et humidifié (37°C). Le débit élevé d'administration d'oxygène permet ainsi une diminution du travail respiratoire, un lavage de l'espace mort nasopharyngé et par conséquent une amélioration de la respiration en augmentant le volume courant et en diminuant la fréquence respiratoire (17). L'ONHD peut également administrer un niveau modéré de pression expiratoire positive (PEP) et un volume expiratoire final (18,19). L'effet PEP est le plus important lorsque la bouche est fermée, chaque augmentation de 10 L/minute de débit produit environ 0,7 cm H₂O de pression des voies respiratoires lorsque la bouche est fermée et 0,35 cm de H₂O lorsque la bouche est ouverte. Enfin, l'ONHD a une bonne tolérance auprès des patients. En effet, le réchauffement et l'humidification de l'oxygène augmentent la teneur en eau du mucus et diminuent ainsi l'assèchement des voies respiratoires et l'apparition de lésions épithéliales (20). Les canules nasales souples et flexibles contribuent aussi à améliorer le confort du patient.

Plusieurs études ont été menées sur les bénéfices de l'oxygénation par ONHD. En 2015, une étude randomisée contrôlée de non-infériorité (BiPOP) conduite par Stéphan *et al.*, a comparé l'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) à l'ONHD chez des patients en insuffisance respiratoire aigüe ou à risque d'insuffisance respiratoire aigüe après chirurgie cardio-thoracique. L'utilisation de l'ONHD n'était pas inférieure à la VNI concernant le

critère de jugement principal qui était l'échec de traitement (défini par la nécessité d'intubation oro-trachéale ou le changement de la technique ou l'arrêt prématuré) (21). Après extubation, Hernandez *et al.* constataient que l'utilisation de l'ONHD était associée à une diminution du taux de réintubation dans les trois premiers jours (22). Concernant la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë non hypercapnique en réanimation, les résultats de l'étude FLORALI retrouvaient un bénéfice potentiel de l'ONHD par une baisse de la mortalité dans le groupe ONHD par rapport à une oxygénothérapie standard (19). Enfin, deux études récentes concernant la préoxygénation avant induction anesthésique n'ont pas retrouvé de supériorité de l'ONHD par rapport à la VNI (23,24). Les études antérieures comparant l'oxygénation standard et l'ONHD après chirurgie cardiaque n'ont évalué que les stratégies préventives chez les patients non hypoxémiques (25,26). La question de savoir si l'ONHD est plus efficace que le masque facial à haute concentration (MHC) dans l'insuffisance respiratoire aiguë après chirurgie cardiaque n'a jamais été examinée.

1.3 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer l'efficacité de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales par rapport au masque haute concentration chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë après une chirurgie de pontage aorto-coronarien, en comparant les rapports PaO_2/FIO_2 calculés selon les bilans gazeux réalisés à 1 heure et 24 heures après l'inclusion. Les objectifs secondaires étaient de comparer l'efficacité de l'oxygénothérapie, l'échec du traitement, la tolérance des deux dispositifs, la gravité de l'atteinte radiographique de J0 à J2 et la durée de séjour en réanimation entre les 2 groupes.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1 Design de l'étude, contexte et considérations éthiques

Nous avons réalisé une étude clinique prospective, randomisée, monocentrique et contrôlée en ouvert du bras de randomisation. Les patients du service de Réanimation de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV) du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui nécessitaient une oxygénothérapie à haut débit pour hypoxémie jusqu'à leur sortie de Réanimation ont été inclus sur une période de juin 2011 à avril 2015.

Les patients qui devaient bénéficier d'un pontage aorto-coronarien programmé recevaient des informations écrites en pré-opératoire lors de la consultation d'anesthésie. En cas d'hypoxémie post-opératoire, les patients admissibles étaient inclus et randomisés afin de recevoir de l'oxygène soit par des canules nasales à haut débit soit par le masque à haute concentration. Dans la mesure du possible, les patients étaient inclus après l'obtention de leur consentement éclairé par écrit. Cependant, la plupart des patients étaient inclus après le recueil du consentement éclairé écrit de leur plus proche parent, du fait de l'hypoxémie rendant impossible le recueil du consentement du patient.

L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP Tours-Ouest I, n°2011-S1) et enregistrée sur la base de données Clinicaltrial (numéro NCT01617252). En plus de la base de données électroniques, la surveillance sur place a permis d'assurer l'intégralité de la collecte des données. Tous les enquêteurs ont été formés à l'utilisation de l'ONHD après qu'une étude pilote ait été réalisée dans le même centre. Ils ont également assisté à une présentation des dispositifs et à une formation avant l'inclusion du premier patient.

2.2 Population

Les critères d'inclusions étaient :

- Homme ou femme âgés de plus de 18 ans admis en Réanimation CTCV du CHU de Nantes en post-opératoire de pontage aorto-coronarien
- Hypoxie post-extubation définie par une Saturation Pulsée en Oxygène (SpO₂) <96% sous masque Venturi 50% à 8L/min
- Affiliés au régime de Sécurité Sociale

Chaque patient devait présenter ces 3 critères pour pouvoir être inclus.

Les critères d'exclusions étaient :

- Patients nécessitant une intubation imminente, en coma ou épuisement respiratoire, en état de choc ou troubles du rythme cardiaque graves
- Instabilité hémodynamique, bas débit (basé sur l'index cardiaque, la pression artérielle, nécessité d'amines > 5µ/kg/min, patients sous monoxyde d'azote)
- Pneumothorax ou hémothorax non drainé
- Saignement majeur, signes ischémiques qui entraînaient une réintervention en urgence
- Arythmie ventriculaire
- Insuffisance respiratoire pré-opératoire (EFR altérées en pré-opératoire)
- Hyperalgie non contrôlée
- Altération du statut mental
- Patients de chirurgie cardiaque en post-opératoire de chirurgie valvulaire associée au pontage aorto-coronaire ou chirurgie valvulaire isolée
- Femmes enceintes
- Majeurs qui bénéficiaient d'une protection juridique ou participaient déjà à une étude interventionnelle sur l'oxygénation.

2.3 Randomisation

La randomisation était sous la responsabilité des statisticiens de la Cellule de Promotion à la Recherche Clinique du CHU de Nantes. Elle était effectuée en bloc, selon un ration 1 : 1 sous le logiciel Capture System par la connexion au site <https://www.dirc-hugo-online.org/csonline>. Cette dernière s'effectuait grâce à un login et un mot de passe délivrés par la Cellule de Promotion à la Recherche Clinique du CHU de Nantes. Les informations suivantes étaient renseignées : première initiale du nom, première initiale du prénom, date de naissance, respect des critères d'inclusion et d'exclusion et signature du consentement éclairé. Les médecins investigateurs du service de réanimation CTCV effectuaient la randomisation à H0 en ouvert du bras de randomisation, c'est-à-dire lorsque le patient nécessitait une oxygénation à haut débit. Le numéro et le bras de randomisation étaient attribués automatiquement lors de la randomisation. Une confirmation par mail était envoyée à la personne ayant effectuée la randomisation ainsi qu'à toutes les personnes concernées. L'affectation était ensuite effectuée par le moyen d'enveloppes opaques remises au service.

2.4 Intervention

En post-opératoire de pontage aorto-coronarien avec prise d'une ou deux artères mammaires internes, l'extubation était réalisée par un infirmier de Réanimation après l'approbation du médecin Anesthésiste-Réanimateur référent si le patient présentait les critères suivants :

- Patient coopérant, absence d'agitation ou de déficit neurologique
- Fréquence cardiaque < 120 battements par minute (bpm)
- Pression artérielle moyenne (PAM) > 70mmHg
- Pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) < 40mmHg
- Index cardiaque (IC) > 2L/min/m²
- Absence de signes d'insuffisance circulatoire périphérique
- FIO₂ < 60% et SPO₂ > 98%
- Température corporelle > 36,5°C
- Diurèse > 0,5 ml/kg/h
- Dobutamine ≤ 5 µg/kg/min ou Noradrénaline ≤ 0,3 µg/kg/min
- Saignement ≤ 100ml/h (drains)
- Absence d'acidose ou d'hypoxémie sur le gaz du sang artériel
- Absence d'anomalie majeure sur la radiographie thoracique (œdème aigu pulmonaire, épanchement pleural ou pneumothorax)
- Epreuve de ventilation sur pièce en T ou en ventilation spontanée avec une aide inspiratoire à +10 pendant 30min

Le design de l'étude est décrit dans la figure 1.

Les patients étaient randomisés afin de bénéficier soit du masque facial haute concentration soit de l'ONHD. Comme expliqué dans l'étude de Nicolet *et al.* (27), l'ONHD était un système Optiflow™ (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nouvelle-Zélande) réglé avec une FIO₂ égale à 100% avec un débit de gaz à 45L/min et réchauffé à 37°C. Dans le groupe masque haute concentration, le masque facial était un Hudson RCI muni d'une valve anti-retour avec un réservoir (Wokingham, Royaume-Uni), l'oxygène était humidifié par un kit humidificateur Aquapak Hudson RCI®. Le masque facial était bien ajusté sur le visage du patient et réglé à 15L/min en supposant que ce débit correspondait à une FIO₂ égale à 100% (28–30). Il n'y avait pas de valve de CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) sur le masque facial.

Tel que décrit dans l'étude de Nicolet *et al.* (27), l'apport en oxygène était ajusté par l'infirmière ou le médecin du service selon la SpO₂ pour que celle-ci soit supérieure ou égale à 96%. Afin de limiter l'effet négatif de l'hyperoxie et d'évaluer la nécessité de poursuivre le dispositif d'oxygénation (ONHD ou MHC), les deux systèmes étaient remplacés par un masque Venturi à 50% toutes les 6 heures jour et nuit. Si la SpO₂ restait supérieure à 96% avec cette dernière interface, le MHC ou l'ONHD étaient suspendus et les patients recevaient de l'oxygène par l'intermédiaire du masque Venturi ou de lunettes à oxygène standard. En cas d'échec du traitement (cf. critères d'évaluation), le protocole recommandait de recourir à la ventilation non invasive (VNI). La décision de recourir à une ventilation mécanique après échec de la VNI était laissée à la discrétion du médecin.

Les bilans artériels gazeux étaient réalisés à l'inclusion, une heure après l'inclusion (H+1) puis à 6 heures (H+6), à 24 heures (J1) et à 48 heures (J2). Durant les 48 premières heures étaient également recueillies : la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la SpO₂, la FIO₂ et une radiographie pulmonaire. La tolérance du système d'oxygénothérapie a été évaluée à la sortie du service de Réanimation CTCV et pendant leur utilisation concernant les effets secondaires tels que la sécheresse des muqueuses ou le saignement nasal. Tous les patients étaient monitorés par un cathéter artériel radial permettant la mesure invasive de la pression artérielle et un cathéter de Swan-Ganz placé dans l'artère pulmonaire mesurant le débit cardiaque par thermodilution, tous les deux posés avant la chirurgie après induction anesthésique. De plus, le médecin responsable combinait les résultats de l'électrocardiogramme, de la biologie, de la fonction cardiaque (échocardiographie et thermodilution) et de la radiographie pulmonaire pour déterminer l'origine de l'hypoxémie post-opératoire. La kinésithérapie était pratiquée deux fois par jour, y compris le week-end, pour tous les patients.

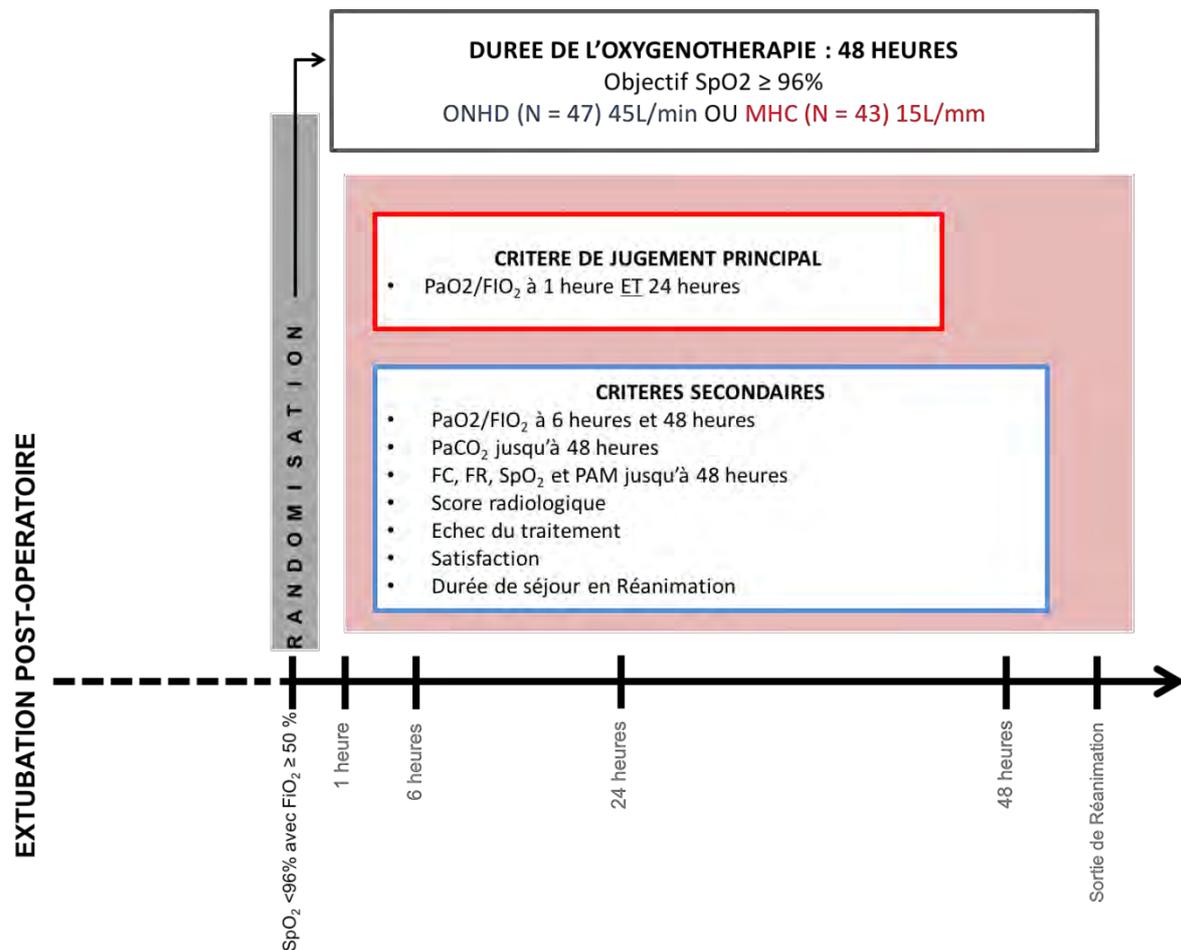


Figure 1 : Design de l'étude

2.5 Critères d'évaluation

2.5.1 Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal était le rapport PaO_2/FIO_2 à 1 heure et 24 heures après l'inclusion. La FIO_2 était déterminée de la manière suivante : elle était réglée sur l'appareil pour l'ONHD ou sur le respirateur pour la VNI, à 100% et 15L/min pour le MHC (28–30), elle était spécifiée sur la fiche technique pour le masque Venturi, et correspondait au débit d'oxygène pour les lunettes à oxygène standard (31).

2.5.2 Critères secondaires

Les critères secondaires étaient multiples :

- L'efficacité du support d'oxygénothérapie ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ à H+6 et H+48, pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO_2), fréquence cardiaque et fréquence respiratoire à 48 heures). L'échec du traitement était défini par une $\text{SpO}_2 < 96\%$ sous ONHD avec une FIO_2 à 100% ou sous MHC 15L/min ou une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 25 cycles/min, une augmentation du travail respiratoire (dyspnée, tirage ou utilisation des muscles accessoires) ou une hypercapnie supérieure ou égale à 45mmHg(18,32).
- La tolérance du dispositif était évaluée par les patients selon une échelle visuelle de satisfaction allant de 1 à 5 au moment de la sortie de Réanimation (33), la survenue d'un saignement nasal et la sécheresse des muqueuses pendant l'oxygénothérapie (à considérer si le patient déclarait une sécheresse du nez, de la gorge ou la bouche sèche)(34).
- La sévérité du syndrome intersticiel était évaluée par un score radiologique sur les radiographies pulmonaires de J0 à J2 (21). L'interprétation des radiographies était réalisée en aveugle du bras de randomisation par le médecin.
- Durée de séjour en Réanimation avec le dispositif.

2.6 Taille de l'échantillon

Une étude pilote a été réalisée au CHU de Nantes sur une période de 6 mois (de mai à décembre 2008) sur 40 patients hypoxémiques après chirurgie cardiaque sous CEC (27). Dans le sous-groupe de patients opérés de pontage aorto-coronarien, le rapport moyen de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ à H+1 post-opératoire était de 77,6 (écart-type de 13,5) sans l'utilisation de l'ONHD et de 112,9 (écart-type de 45,9) avec l'utilisation de l'ONHD.

En considérant un écart-type commun de 45,9, une puissance de 90% et pour assurer un risque global de première espèce de 5%, 44 patients par groupe étaient nécessaires, soit un effectif total de 88 patients. En estimant que 5 patients dans chaque bras ne seront pas évaluables pour le critère principal, 98 patients seront donc nécessaires.

2.7 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites à partir des effectifs et pourcentage des différentes modalités. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant les moyennes, écarts-types, médianes et intervalles interquartiles de différentes modalités. Une analyse en intention de traiter a été réalisée sur les données exportées à partir de l'eCRF. Une analyse per-protocole a également été réalisée sur le critère de jugement principal. Un modèle de régression linéaire permettra de comparer le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ entre les deux groupes de patients. Il manquait une donnée pour le $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ à H+24 dans le groupe ONHD. Pour ce patient, la moyenne $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ du groupe ONHD a été prise en compte dans l'analyse. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour ajuster les différences entre les groupes en $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ au départ. Les comparaisons des critères secondaires ont été effectuées à l'aide de modèles mixtes linéaires, de test t de Student pour d'autres variables quantitatives et de test de χ^2 (ou test de Fisher) pour les variables qualitatives. Aucune technique d'imputation n'a été effectuée pour les données manquantes sur les résultats secondaires. Tous les tests étaient bilatéraux. Les valeurs de $p < 0,05$ ont été jugées significatives.

3. RESULTATS

3.1 Population

De Juin 2011 à Avril 2015, 98 patients ont été randomisés au CHU de Nantes. Huit patients ont retiré leur consentement et 90 patients ont été pris en compte dans l'analyse en intention de traiter. L'analyse en per-protocole comprenait 82 patients : 2 patients ne présentaient pas d'hypoxémie sévère à l'inclusion, un patient a nécessité une réintubation précoce dans le groupe ONHD et 5 patients, pour qui le dispositif d'oxygénation n'était pas disponible immédiatement après l'inclusion, ont été exclus.

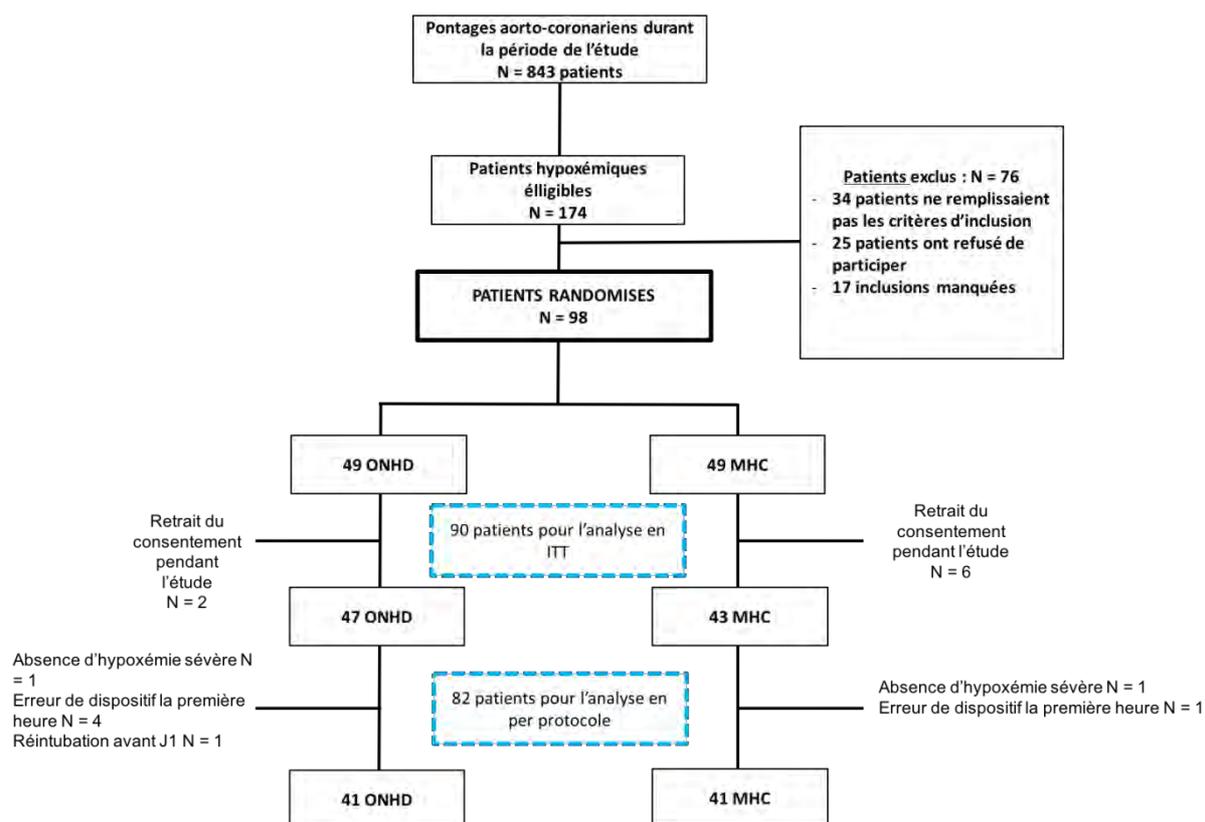


Figure 2.: Diagramme des flux

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 1. Il s'agissait d'une population principalement masculine, avec 85% d'hommes dont l'âge moyen était de 66 ± 9 ans, l'indice de masse corporelle moyen était à 29 ± 4 kg/m² et le score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) était de 26 (cf Tableau 1).

Les patients hypoxémiques après extubation étaient randomisés en moyenne 16,3h (+/- 12,4) dans le groupe MHC et 13,7h (10,1) dans le groupe ONHD. Au moment de l'inclusion, la moyenne (déviation standard) du rapport PaO₂/FIO₂ était de 131,5 (27,7) mmHg dans le groupe MHC contre 147,7 (30,7) mmHg dans le groupe ONHD ($p = 0,01$). Les principales causes d'insuffisance respiratoire aigüe étaient les atélectasies pour 25 (58%) patients dans le groupe MHC et 22 (47%) patients dans le groupe ONHD et l'hémothorax pour 9 (21%) patients dans le groupe MHC versus 11 (23%) dans le groupe ONHD.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	Masque haute concentration N = 43	ONHD N = 47
Sexe masculin, n (%)	36 (84)	41 (87)
Age, moyenne (DS), années	67.6 (9.4)	65.8 (10.1)
Indice de masse corporelle^a		
IMC, moyenne (DS)	28.7 (3.8)	29.7 (4.5)
IMC > 30, n (%)	13 (30)	21 (45)
Tabagisme actif, n (%) ^b	1 (2)	6 (13)
Score SAPS II à l'admission, moyenne (DS) ^c	26.6 (9.4)	26.4 (6.0)
Comorbidités, n (%)		
Insuffisance cardiaque (NYHA III ou IV)	15 (35)	14 (30)
BPCO ^d	0	3 (6)
Hypertension artérielle	28 (67)	27 (59)
SAOS ^e	6 (14)	3 (7)
Diabète	11 (26)	13 (28)
Euroscore II, moyenne (DS), risque de mortalité en % ^f	2.9 (2.2)	2.5 (1.9)
Prélèvement artère mammaire interne, n (%)		
1	13 (30)	11 (23)
2	30 (70)	36 (77)
Durée de la CEC, moyenne (DS), min	91 (30.1)	91 (22.7)
Temps écoulé entre la chirurgie et la randomisation, moyenne (DS), heures	16.3 (12.4)	13.7 (10.1)
Paramètres à l'inclusion, moyenne (DS)		
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	131.5 (27.7)	147.7 (30.7)
PaCO ₂ , mm Hg	39.8 (4.5)	40.5 (3.8)
pH	7.4 (0.1)	7.4 (0.1)
Fréquence respiratoire, cycles respiratoires/min	22 (4.0)	21 (5.0)
SpO ₂ , médiane [IQ], %	94 [92.7;95.2]	94.6 [92.6;95.9]
Fréquence cardiaque, moyenne (DS), battements/min	87 (19.0)	83 (12.0)
Pression artérielle moyenne, moyenne (DS), mm Hg	79 (8.0)	77 (8.0)
Etiologies de l'hypoxémie, n (%)		
Atélectasies	25 (58)	22 (47)
Hémothorax	9 (21)	11 (23)
Syndrome occlusif fonctionnel	4 (9)	6 (13)
Oedème aigu pulmonaire	2 (5)	3 (6)
Pneumonie	2 (5)	5 (11)
Epanchement péricardique	1 (2)	0

^aCorrespond au poids (kg) divisé par le carré de la taille (m)

^bTabagisme actif était défini par une personne qui fumait au moins une cigarette par jour (25).

^cSAPSII : simplified acute physiological score permettant d'évaluer la gravité de la maladie : de 0 à 194, les scores les plus élevés indiquaient un risque de décès plus élevé.

^d La BPCO était prise en compte si le syndrome obstructif était documenté par des explorations fonctionnelles respiratoires.

^e Syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

^f Euroscore : modèle de risque permettant de calculer le risque de décès après une opération cardiaque selon plusieurs paramètres. Le résultat est exprimé de 0 à 100% en fonction du risque de décès.

3.2 Critère de jugement principal

Dans l'analyse en intention de traiter (tableau 2 et figure 3), après 1 heure d'oxygénothérapie, la moyenne (DS) du rapport PaO₂/FiO₂ était significativement plus élevée dans le groupe ONHD, à 137,8 (57,0) mmHg contre 113,4 (50,2) mmHg dans le groupe MHC (différence moyenne 24,4 ; intervalle de confiance (IC) 95% [2,9-45,9], *p* = 0,026). Cette différence était aussi constatée à 24 heures, la moyenne (DS) du PaO₂/FiO₂ dans le groupe MHC était de 106,9 (62,6) contre 129,9 (54,0) mmHg dans le groupe ONHD (différence moyenne 23,0, IC 95% [1,5-44,6], *p* = 0,04).

Dans l'analyse per protocole, après 1 heure, la moyenne (DS) du PaO₂/FiO₂ dans le groupe MHC était de 112,9 (50,1) contre 139,8 (47,0) mmHg dans le groupe ONHD (différence moyenne 26,1, IC 95% [4,0-48,2], *p* = 0,02). Après 24 heures, la moyenne (DS) du PaO₂/FiO₂ dans le groupe MHC était de 104,2 (60,2) versus 133,5 (55,3) mmHg dans le groupe ONHD (différence moyenne 29,4, IC 95% [7,3-51,5], *p* = 0,009).

Après ajustement, le rapport PaO₂/FiO₂ restait plus élevé dans le groupe ONHD à 24 heures (*p* = 0,04) mais aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes à 1 heure (*p* = 0,08).

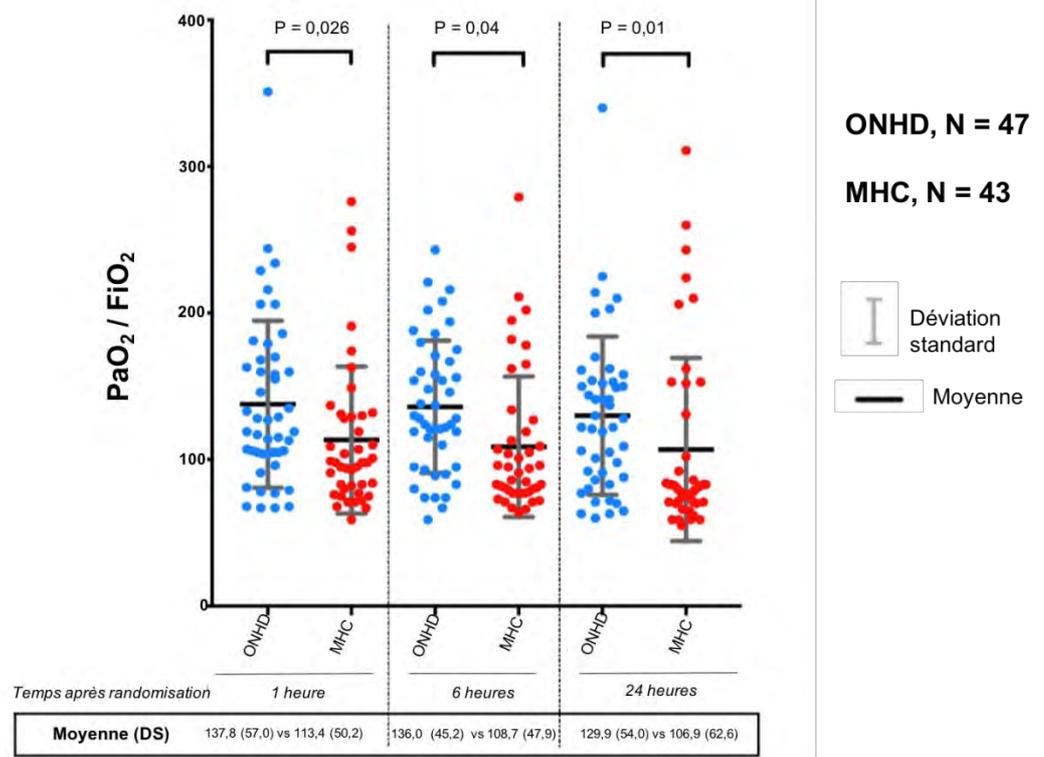


Figure 3 : résultats du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 1 heure et 24 heures après randomisation, en analyse en intention de traiter.

Variables	MHC N = 43	ONHD N = 47	p	Difference moyenne, IC 95% ^a
Critère principal, moyenne (DS), ITT				
PaO ₂ /FiO ₂ après 1 heure	113.4 (50.2)	137.8 (57.0)	0.026	24.4 [2.9 to 45.9]
PaO ₂ /FiO ₂ après 24 heures	106.9 (62.6)	129.9 (54.0)	0.04	23.0 [1.5 to 44.6]
Critère principal, PP				
PaO ₂ /FiO ₂ après 1 heure	112.9 (50.1)	139 (47.0)	0.02	26.1 [4.0 to 48.2]
PaO ₂ /FiO ₂ après 24 heures	104.2 (60.2)	133.5 (55.3)	0.009	29.4 [7.3 to 51.5]
Critères secondaires				
Fonction respiratoire				
PaO ₂ /FiO ₂ après 6 heures	108.7 (47.9)	136.0 (45.2)	0.01	28.3 [6.7 to 49.9]
PaO ₂ /FiO ₂ après 48 heures	128.1 (81.3)	136.5 (48.0)	0.95	0.6 [-21.4 to 22.7]
Fréquence respiratoire, moyenne (DS), cycles/min				
Après 1 heure	20.0 (4.3)	18.3 (4.9)	0.08	-1.7 [-3.5 to 0.2]
Après 6 heures	20.7 (5.2)	19.1 (4.1)	0.09	-1.6 [-3.5 to 0.3]
Après 24 heures	22.1 (5.4)	19.2 (4.0)	0.003	-2.9 [-4.8 to -1.0]
Après 48 heures	20.6 (4.1)	19.2 (4.0)	0.16	-1.4 [-3.4 to 0.6]
Durée avec FiO ₂ > 50%, moyenne (DS), jours	2.6 (2.1)	3.0 (1.9)	0.32	0.4 [-0.4 to 1.2]
PaCO ₂ les 48 premières heures, moyenne (DS)	39.0 (3.8)	39.8 (3.0)	0.36	0.8 [3.0 to 3.8]
Score radiologique, médiane [IQR]^a				
Jour 0	5 [3.0;6.0]	5 [3.0;7.0]	0.47	0.3 [-0.5 to 0.6]
Jour 1	5 [4.0;6.0]	5 [4.0;6.0]	0.96	0.02 [-0.7 to 0.7]
Jour 2	5 [4.0;6.0]	5 [4.0;6.0]	0.65	-0.1 [-0.7 to 0.5]
Recours à la VNI (échec de traitement), n (%)	24 (56)	13 (28)	0.007	-28 [-48.0 to -9.0]
Réintubation, n (%)	1 (2)	3 (6)	0.75	4.1 [-4.3 to 12.4]

PaO₂/FiO₂ et PaCO₂ sont exprimés en mmHg.

^a le score radiologique était prédéterminé par Stéphan et al. Les radiographies thoraciques de face étaient divisées en 4 zones par une ligne horizontale reliant les hiles des deux poumons. Chaque zone était codée comme ceci: 0 = normale; 1 = infiltrats interstitiels pulmonaires; 2 = infiltrats alvéolaires; 3 = infiltrats alvéolaires denses. Le score pouvait aller de 0 à 12, un score élevé témoignant de la gravité de l'infiltrat pulmonaire.

Tableau 2 : critères de jugement principal et secondaires ; paramètres respiratoires.

3.3 Critères secondaires

Les résultats secondaires sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Après 6 heures, la moyenne (DS) du rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ était significativement plus élevée dans le groupe ONHD (136 (45,2) mmHg) comparativement au groupe MHC (108,7 (47,9) mmHg) avec une différence moyenne de 28,3 IC 95% [6,7-49,9], $p = 0,01$ (Figure 3). Cette différence persistait après ajustement ($p = 0,04$). Après 48 heures, il n'y avait aucune différence significative observée concernant le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre les deux groupes, avec 128,1 (81,3) mmHg dans le groupe MHC contre 136,5 (48,0) mmHg pour le groupe ONHD (différence moyenne 0,6, IC 95% [-21,4-22,7], ($p = 0,96$)). Vingt-quatre heures après la randomisation, la fréquence respiratoire moyenne (DS) était réduite dans le groupe ONHD par rapport au groupe MHC : 19,2 (4,0) contre 22,1 (5,4) cycles respiratoires par minute ($p = 0,005$). Six heures après la randomisation, la fréquence cardiaque moyenne (DS) était plus faible dans le groupe ONHD que dans le groupe MHC, respectivement 81 (11,2) contre 89 (18,3) battements par minute, $p = 0,04$.

Par rapport au MHC, l'ONHD a réduit de deux fois l'utilisation de la VNI en cas d'échec thérapeutique (différence moyenne 28, IC 95 % [-48,0- -9,0], $p = 0,007$). Un patient du groupe MHC et trois patients du groupe ONHD ont dû être réintubés ($p = 0,99$).

En ce qui concerne la tolérance du dispositif, 18 patients (40 %) du groupe ONHD présentaient une sécheresse des muqueuses contre 30 (71 %) dans le groupe MHC ($p = 0,003$). Dans l'ensemble, la satisfaction des patients (évaluée sur une échelle visuelle de 1 à 5) s'est améliorée dans le groupe ONHD par rapport à l'utilisation du MHC ($p = 0,0002$). Aucun patient n'est décédé pendant la période d'étude.

Tableau 3 : critères secondaires ; paramètres hémodynamiques et tolérance du dispositif

Variab les	MHC N = 43	ONHD N = 47	<i>p</i> value	Différence moyenne, IC 95%
Critères secondaires				
Fonction Hémodynamique				
Drogues vasopressives, n (%)	8 (19)	10 (21)	0.75	2.7 [-13.8 to 19.2]
PAM les 48 premières heures, moyenne (DS)	78.3 (5.3)	76.8 (5.2)	0.18	-1.5 [-3.7 to 0.7]
Fréquence cardiaque, moyenne (DS), battements/min				
Après 1 heure	87 (16.4)	83 (12.8)	0.33	-2.5 [-7.7 to 2.6]
Après 6 heures	89 (18.3)	81 (11.2)	0.04	-5.5 [-10.7 to -0.3]
Après 24 heures	88 (17.2)	83 (11.1)	0.32	-2.6 [-7.8 to 2.6]
Après 48 heures	86 (17.9)	84 (14.2)	0.96	0.2 [-5.3 to 5.6]
Tolérance du dispositif				
Echelle de satisfaction, médiane [IQR] ^a	3.0 [2.0;3.0]	4.0 [3.0;4.0]	0.0002	/
Sècheresse des muqueuses, n (%)	30 (71)	18 (40)	0.003	-31 [-51.0 to -12.0]
Saignement nasal, n (%)	1 (2)	4 (9)	0.36	7 [-3.0 to 16.0]
Durée de séjour en Réanimation, moyenne (DS), jours	3.1 (1.6)	3.3 (2.4)	0.64	0.2 [-0.7 to 1.1]
Mortalité en Réanimation, n (%)	0	0	-	/

^a échelle de satisfaction était côtée de 1 à 5 à la sortie du service de Réanimation (1 : très insatisfaisant ; 2 : insatisfaisant ; 3 : incertain ; 4 : satisfaisant ; 5 : très satisfaisant).

4. DISCUSSION

Cette étude randomisée, monocentrique, suggérait que chez les patients atteints d'hypoxémie en post-opératoire de chirurgie cardiaque, le rapport PaO_2/FIO_2 était plus élevé après 1, 6 et 24 heures d'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales, comparativement au masque facial à haute concentration dans l'analyse en intention de traiter. Ce résultat était cliniquement plus faible que prévu dans l'étude pilote de Nicolet *et al.* (27). Après ajustement, ces résultats étaient cliniquement significatifs à 6 et 24 heures. L'ONHD permettait de diminuer de moitié l'utilisation de la VNI en cas d'échec thérapeutique. De plus la tolérance du dispositif était meilleure avec une réduction de la sécheresse des muqueuses et une meilleure satisfaction globale. Ces résultats sont conformes aux études antérieures évaluant la capacité d'oxygénation de l'ONHD comparativement au masque facial et à la VNI (21). En effet, en post-opératoire de chirurgie cardiaque, Corley *et al.* suggéraient que le bénéfice de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales permettait une augmentation des volumes courant et pulmonaire expiratoire final par modification de l'impédance pulmonaire et conduisait à une diminution de la fréquence respiratoire, de la dyspnée et une amélioration de l'oxygénation chez les patients (17). En dehors de la chirurgie cardiaque, chez des patients présentant une hypoxémie modérée avant extubation, Maggiore *et al.* ont montré que l'ONHD permettait une meilleure oxygénation ainsi qu'une meilleure tolérance et réduisait l'utilisation de la VNI par rapport au MHC (21). De leur côté, Frat *et al.* montraient sur une population de patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aigüe que l'ONHD faisait aussi bien que la VNI, voire était même plus performante chez les patients les plus hypoxiques(19).

Dans notre étude, l'utilisation de l'ONHD n'a pas permis de diminuer la $PaCO_2$ de manière significative au cours des 48 premières heures. En effet, nous retrouvons une moyenne de $PaCO_2$ à 39mmHg dans le groupe MHC contre 39,8mmHg dans le groupe ONHD ($p = 0,36$). Nos résultats restent concordants avec l'étude de Tiruvoipati *et al.*, qui ne mettaient pas en évidence de différence sur la $PaCO_2$ entre l'utilisation du MHC ou de l'ONHD ($PaCO_2$ respectivement à 37,53 mmHg et 37,91 mmHg dans les groupe ONHD et MHC, $p = 0,48$)(36). Cependant, Stéphan *et al.*, retrouvaient que l'ONHD était plus efficace dans l'épuration du CO_2 , probablement en raison de l'effet « lavage-rinçage » de l'espace mort directement lié au haut débit de l'OptiflowTM(21). Cette différence de résultats sur la $PaCO_2$ peut être expliquée par le plus faible effectif de notre étude.

Après chirurgie cardiaque, l'ONHD a été principalement étudiée jusqu'à maintenant comme une stratégie préventive des complications respiratoires (21,26). Dans ce contexte, Stéphan *et al.* ont rapporté que l'ONHD utilisée en continu n'était pas inférieure à l'utilisation intermittente de la VNI dans la prévention de la réintubation, avec un rapport PaO₂/FIO₂ plus élevé en faveur de la VNI jusqu'à 12H après l'inclusion (21). Dans notre étude, nous rapportons une incidence inférieure de réintubation et de mortalité sur la population, ceci pouvant être expliqué par un EUROSCORE bas (en moyenne 2,7% en pré-opératoire dans les deux groupes) et l'exclusion des patients instables hémodynamiquement (critère d'exclusion). Dans un essai prospectif randomisé, Parker *et al.* comparaient sur une population de patients qui présentaient une hypoxémie modérée post-extubation (SpO₂ moyenne de 92% dans le groupe MHC versus 94% dans le groupe ONHD), l'utilisation de l'ONHD par rapport au MHC. Le critère principal était le taux d'échec de la thérapeutique initiale définie comme la nécessité de changement du mode d'oxygénation dans les 24 heures après l'inclusion. Les auteurs retrouvaient un taux d'échec et de désaturation significativement moins élevé dans le groupe ONHD ($p = 0,009$) sans améliorer le rapport PaO₂/FIO₂ ($p = 0,08$). Ainsi, notre étude est le premier essai randomisé, incluant uniquement des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, à comparer l'efficacité de l'ONHD avec celle du MHC dans l'hypoxémie sévère (moyenne PaO₂/FIO₂ <150 mmHg au départ).

La capacité de l'ONHD par canules nasales à augmenter le rapport PaO₂/FIO₂ chez les patients hypoxémiques pourrait être le résultat de plusieurs paramètres combinés. Premièrement, comparé au MHC, le débit de gaz de l'ONHD pourrait mieux correspondre à la ventilation minute du patient hypoxémique. Deuxièmement, en générant un faible niveau de PEP, l'ONHD participerait à lever les atelectasies post-opératoires(17,37). Cet effet avait déjà été démontré dans des études précédentes. Corley *et al.* (17), observaient sur des patients de chirurgie cardiaque, une majoration du recrutement alvéolaire chez les patients sous ONHD, directement corrélée à l'augmentation de la pression des voies aériennes (+ 3cm d'H₂O) conduisant à une baisse de la fréquence respiratoire et une amélioration de l'oxygénation. Pour cela, ils avaient inclus 20 patients en post-opératoire immédiat de pontage-aorto coronarien juste après leur extubation, et mesuraient les effets de l'ONHD sur la pression des voies aériennes supérieures (cathéter dans l'oropharynx) et sur la CRF (tomographie d'impédance électrique). Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'ONHD participerait à lever des atelectasies post-opératoires, se traduisant dans notre étude par la réduction du nombre d'échecs thérapeutiques nécessitant le recours à la VNI. Cependant, l'administration d'une PEP varie selon que la bouche du patient soit ouverte ou

fermée (PEP à 7,4 cm d'H₂O bouche fermée par rapport à 2,7 cm d'H₂O bouche ouverte, (38)). Or, nous n'avons pas recueilli ces données sur les patients, ce qui pourrait avoir un impact sur nos résultats et sur l'oxygénation. Troisièmement, l'acceptabilité du dispositif par le patient en maintenant une oxygénothérapie continue améliore l'efficacité du traitement. Le masque facial peut être à l'origine d'un inconfort, provoquer une sensation de claustrophobie, d'anxiété et ainsi entraver la prise orale et la communication. L'utilisation d'un dispositif réchauffé et humidifié, contribue à diminuer l'effort du patient et en conséquence, réduire la consommation d'oxygène. L'amélioration de la satisfaction des patients et la réduction des effets secondaires de l'oxygénothérapie (c'est-à-dire la sécheresse des muqueuses) sont des résultats majeurs dans notre étude. En effet, nous retrouvons une meilleure tolérance en faveur de l'ONHD par rapport au MHC ; la satisfaction globale était cotée à 4/5 pour l'ONHD contre 3/5 pour le MHC selon une échelle visuelle de satisfaction ($p = 0,0002$). L'ONHD permettait une réduction de la sécheresse des muqueuses par rapport au MHC : 71% des patients sous MHC se sont plaints de sécheresse des muqueuses contre 40% seulement dans le groupe ONHD ($p = 0,003$). Le travail respiratoire était aussi diminué : la fréquence respiratoire passait de 22 cycles/min en utilisant le MHC à 19 cycles/min avec l'ONHD ($p = 0,003$)

Depuis quelques années, les conséquences délétères de l'hyperoxie sont bien connues, telles que la formation d'atélectasies, la majoration de l'hypercapnie, les lésions pulmonaires ou la toxicité extra-pulmonaire. Les premiers signes de toxicité de l'oxygène chez l'homme sain après l'administration d'une FIO₂ prolongée à 100% sont une irritation trachéo-bronchique, puis un SDRA et enfin une lésion de l'endothélium pulmonaire. L'hyperoxie est donc associée à un critère de mauvais pronostic et à une augmentation de la mortalité (39). Girardis *et al.* retrouvaient dans une étude monocentrique randomisée une moindre mortalité lorsqu'une stratégie d'oxygénation restrictive (PaO₂ 70 – 100mmHg) était appliquée (11,6% de mortalité dans le groupe restrictif versus 20,2% dans le groupe conventionnel, $p = 0,01$) (40). Par ailleurs, l'hyperoxie normobare avec une FIO₂ inférieure ou égale à 50%, ne provoque aucune altération observable chez l'homme sain (41). Ainsi, dans notre étude, la nécessité de maintenir une oxygénation par nos deux dispositifs (ONHD ou MHC) était réévaluée toutes les 6 heures : si la SpO₂ était > 96%, stable sous masque Venturi 50% le patient pouvait sortir de Réanimation.

Cette étude présente plusieurs limites. Malgré la randomisation, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ était déséquilibré au départ. Cependant, après ajustement, le critère principal était significatif et persistait à 24h dans le groupe ONHD. La courte durée de l'oxygénothérapie entre l'évaluation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et l'ajustement pourrait expliquer le manque de différence à 1 heure. Choisir le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ comme critère principal est un marqueur de substitution et pourrait avoir conduit à une surestimation de l'effet. Cependant, si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ n'est pas un critère de jugement clinique, il n'en reste pas moins intéressant du fait des points suivants :

- Le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est l'un des trois paramètres qui détermine le transport artériel d'oxygène avec l'hémoglobine et le débit cardiaque.
- A moyen terme, l'hypoxémie après chirurgie cardiaque apparaît comme un facteur de risque indépendant des complications post-opératoires et de la durée de séjour en réanimation (42).
- A long terme, l'hypoxémie après pontage aorto-coronarien a été associée à une déficience cognitive.

Aucun décès n'est survenu dans notre étude dans les deux groupes de patients. Bien que le recours à la VNI soit moins élevé dans le groupe ONHD (13 [28 %] patients contre 24 [56 %] patients dans le groupe MHC ; $p = 0,007$) cela n'a pas réduit la durée de séjour en Réanimation pour ce même groupe du fait très probablement d'une puissance de l'étude trop faible. Ces résultats confirment ceux de Parke *et al.* (26) qui démontraient que le recours à l'escalade dans les techniques respiratoires était moindre chez les patients traités par Optiflow™.

Concernant la FIO_2 , nous avons considéré dans notre étude qu'elle était égale à 100% pour le MHC avec un débit réglé à 15L/min, ce qui était décrit par la firme Hudson®. Néanmoins, avec le MHC et également l'ONHD, la FIO_2 délivrée pouvait différer de la valeur attendue par modifications du volume courant, de la fréquence respiratoire, du fait que le patient respire bouche ouverte ou fermée ou bien par l'étanchéité du masque. Chanques *et al.* dans leur étude, mesuraient la FIO_2 réelle sur 10 patients non-hypoxémiques trachéotomisés. Les résultats retrouvaient une variation de FIO_2 de 64 à 94% pour le MHC en fonction du débit d'oxygène réglé et une FIO_2 à 90% pour un débit de 45L/min pour l'ONHD (43). Nous sommes conscients du fait que ce point est une limite importante de notre étude. Le moyen

efficace d'écarter ce biais aurait été de mesurer la FIO_2 de manière invasive par la mise en place d'un cathéter nasopharyngé chez chaque patient quel que soit le dispositif d'oxygénation, ce qui était difficilement réalisable chez des patients en insuffisance respiratoire aigüe. Cependant, indépendamment de cette limitation, nos constatations sur l'amélioration du rapport PaO_2/FiO_2 dans le groupe ONHD ont été renforcées par la réduction du taux d'échecs thérapeutiques nécessitant la VNI dans le groupe ONHD. De cette façon, nous aurions pu envisager comme critère principal la comparaison des deux dispositifs en ce qui concerne le recours à la VNI. Malgré l'amélioration de l'oxygénation et la réduction de l'utilisation de la VNI, la durée de séjour n'a pas été réduite dans le groupe ONHD. Cela peut être dû au fait que l'utilisation de ce dispositif, uniquement disponible dans les services de Réanimation, peut avoir différé la sortie du patient de réanimation en raison d'un sevrage tardif du dispositif.

La décision d'initier une séance de VNI n'était pas réalisée en aveugle dans le groupe de randomisation, ce qui a pu influencer les résultats. Etre en aveugle des dispositifs d'oxygénothérapie aurait renforcé les résultats, mais était difficile à mettre en œuvre en 48 heures. La VNI n'a pas été choisie comme oxygénothérapie de référence dans le groupe témoin car aucune étude randomisée n'a démontré sa supériorité chez des patients hypoxémiques après chirurgie cardiaque(44). De plus elle nécessite des compétences spécifiques de mise en œuvre, et peut être à l'origine d'inconfort lors d'administration prolongée pour le patient(45).

Cette étude incluait seulement des patients hypoxémiques en post-opératoire immédiat de pontage aorto-coronarien. Par conséquent, nous sommes en mesure de nous demander si les résultats peuvent être généralisés aux patients sous ventilation mécanique prolongée, présentant une insuffisance respiratoire aigüe après extubation. En raison des problèmes financiers et de la faible disponibilité du dispositif au début de l'étude la période de recrutement a été prolongée. Enfin, la petite taille de l'échantillon et le caractère monocentrique de l'étude ont pu surestimer l'effet du traitement et limiter la généralisation des résultats. L'étude n'était pas assez puissante pour détecter des différences entre les groupes en ce qui concerne taux de réintubation ou de mortalité, compte-tenu de leur faible incidence.

5. CONCLUSION

Notre étude retrouvait une amélioration de l'oxygénation au décours de l'hypoxémie après pontage aorto-coronarien en utilisant l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales. La moyenne de PaO_2/FIO_2 était plus élevée à 1h et 24h dans le groupe oxygénothérapie nasale à haut débit en comparaison au groupe masque haute concentration. Après ajustement, cette amélioration n'a persisté seulement qu'à 24 heures. L'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales a été mieux tolérée et a permis de réduire deux fois plus l'utilisation de la VNI en cas d'échec thérapeutique. Dans ce contexte et compte-tenu des études antérieures, l'ONHD pourrait être un dispositif plus efficace que le MHC pour les patients hypoxémiques après pontage-aorto coronarien. Notre étude fournit des informations importantes sur le rôle potentiel de l'ONHD dans une cohorte de patients à hauts risques de complications respiratoires. Dans ce cas, nous sommes en mesure de nous demander si l'amélioration de l'oxygénation diminuerait les complications post-opératoires respiratoires, ce qui ferait l'objet d'une étude plus approfondie.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Elahi MM, Khan JS, Matata BM. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass in coronary artery surgery and scientific interpretation of off-pump's logic. *Acute Card Care*. 2006;8(4):196-209.
2. Fischer S, Maclean AA, Liu M, Cardella JA, Slutsky AS, Suga M, et al. Dynamic Changes in Apoptotic and Necrotic Cell Death Correlate with Severity of Ischemia–Reperfusion Injury in Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 2000;162(5):1932-9.
3. Hedenstierna G, Strandberg Å, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional Residual Capacity, Thoracoabdominal Dimensions, and Central Blood Volume during General Anesthesia with Muscle Paralysis and Mechanical Ventilation: *Anesthesiology*. mars 1985;62(3):247-54.
4. Coudroy R, Frat J-P, Boissier F, Contou D, Robert R, Thille AW. Early Identification of Acute Respiratory Distress Syndrome in the Absence of Positive Pressure Ventilation: Implications for Revision of the Berlin Criteria for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. avr 2018;46(4):540-6.
5. Ng CSH, Wan S, Yim APC, Arifi AA. Pulmonary Dysfunction After Cardiac Surgery. *Chest*. avr 2002;121(4):1269-77.
6. Boeken U, Schurr P, Kurt M, Feindt P, Lichtenberg A. Early Reintubation after Cardiac Operations: Impact of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) and Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV). *Thorac Cardiovasc Surg*. oct 2010;58(07):398-402.
7. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2014;148(6):3148-3155.e5.
8. Szelkowski LA, Puri NK, Singh R, Massimiano PS. Current trends in preoperative, intraoperative, and postoperative care of the adult cardiac surgery patient. *Curr Probl Surg*. janv 2015;52(1):531-69.
9. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. sept 2004;13(5):384-93.
10. Jain U, Rao TL, Kumar P, Kleinman BS, Belusko RJ, Kanuri DP, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. déc 1991;5(6):592-5.
11. Dennie C, Gee Y-Y, Oikonomou A, Thornhill R, Rubens F. Clinical Correlation of Early Atelectasis after Bilateral Internal Thoracic Artery Harvest for Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Lung Circ*. juin 2016;25(6):620-5.

12. Peng M-C, Hou CJ-Y, Li J-Y, Hu P-Y, Chen C-Y. Prevalence of symptomatic large pleural effusions first diagnosed more than 30 days after coronary artery bypass graft surgery: Pleural effusion, CABG, EF, LDH, LVIDd. *Respirology*. janv 2007;12(1):122-6.
13. Moradian ST, Najafloo M, Mahmoudi H, Ghiasi MS. Early mobilization reduces the atelectasis and pleural effusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *J Vasc Nurs*. sept 2017;35(3):141-5.
14. Dyhr T, Nygård E, Laursen N, Larsson A. Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 2004;48(2):187-97.
15. Montrief T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. déc 2018;36(12):2289-97.
16. McConville JF, Kress JP. Weaning Patients from the Ventilator. *N Engl J Med*. 6 déc 2012;367(23):2233-9.
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*. déc 2011;107(6):998-1004.
18. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A Preliminary Randomized Controlled Trial to Assess Effectiveness of Nasal High-Flow Oxygen in Intensive Care Patients. *Respir Care*. 1 mars 2011;56(3):265-70.
19. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
20. 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: *Crit Care Med*. nov 1996;24(11):1920-9.
21. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 juin 2015;313(23):2331.
22. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 avr 2016;315(13):1354.
23. Vourc'h M, Baud G, Feuillet F, Blanchard C, Mirallie E, Guitton C, et al. High-flow Nasal Cannulae Versus Non-invasive Ventilation for Preoxygenation of Obese Patients: The PREOPTIPOP Randomized Trial. *EClinicalMedicine*. août 2019;13:112-9.

24. Frat J-P, Ricard J-D, Quenot J-P, Pichon N, Demoule A, Forel J-M, et al. 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.* avr 2019;7(4):303-12.
25. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy After Endotracheal Extubation: A Randomized Crossover Physiologic Study. *Respir Care.* 1 avr 2014;59(4):485-90.
26. Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth.* déc 2013;111(6):925-31.
27. Nicolet J, Poulard F, Baneton D, Rigal J-C, Blanloeil Y. Oxygénation nasale à haut débit pour hypoxémie après chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2011;30(4):331-4.
28. Boumphrey SM, Morris E a. J, Kinsella SM. 100% inspired oxygen from a Hudson mask-a realistic goal? *Resuscitation.* avr 2003;57(1):69-72.
29. Wagstaff T a. J, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. *Anaesthesia.* mai 2007;62(5):492-503.
30. Batool S, Garg R. Appropriate Use of Oxygen Delivery Devices. *Open Anesthesiol J.* 31 juill 2017;11(1):35-8.
31. Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care.* janv 2013;58(1):98-122.
32. Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 26 sept 2009;374(9695):1082-8.
33. Liu Q, Gao L-L, Dai Y-L, Li Y-X, Wang Y, Bai C-F, et al. Nitrous oxide/oxygen mixture for analgesia in adult cancer patients with breakthrough pain: A randomized, double-blind controlled trial. *Eur J Pain Lond Engl.* 2018;22(3):492-500.
34. Campbell EJ, Baker MD, Crites-Silver P. Subjective effects of humidification of oxygen for delivery by nasal cannula. A prospective study. *Chest.* févr 1988;93(2):289-93.
35. Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, Festa R, Cataldo A, Antonicelli F, 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.* août 2014;190(3):282-8.
36. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: A randomized crossover trial in extubated patients. *J Crit Care.* sept 2010;25(3):463-8.
37. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth.* déc 2009;103(6):886-90.

38. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. nov 2007;20(4):126-31.
39. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. mars 2017;5(3):180-90.
40. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 18 oct 2016;316(15):1583.
41. Griffith DE, Garcia JGN, James HL, Callahan KS, Iriana S, Holiday D. Hyperoxic Exposure in Humans. *Chest*. févr 1992;101(2):392-7.
42. Ranucci M, Ballotta A, La Rovere MT, Castelvechio S, for the Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Postoperative Hypoxia and Length of Intensive Care Unit Stay after Cardiac Surgery: The Underweight Paradox? Frati G, éditeur. *PLoS ONE*. 7 avr 2014;9(4):e93992.
43. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anesthesiol*. déc 2013;79(12):1344-55.
44. Zhu G, Huang Y, Wei D, Shi Y. Efficacy and safety of noninvasive ventilation in patients after cardiothoracic surgery: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(38):e4734.
45. Jaber S, Chanques G, Jung B. Postoperative Noninvasive Ventilation: *Anesthesiology*. févr 2010;112(2):453-61.

7. ANNEXES

7.1 Annexe n°1 : sevrage respiratoire post-opératoire

	DOCUMENT INFORMATIF	Diffusion par :	REA-DI-001
	Sevrage respiratoire et extubation postopératoire de CEC en Réanimation CTCV	PHU 03 - Réanimation	
Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient		Page 1 / 1	V. 02

Etiquette Patient	Date : <input style="width: 80%;" type="text"/>	Etiquette UF
--------------------------	---	---------------------

➤ **Après l'admission post opératoire, dès que possible, noter les critères suivants**

- Fréquence cardiaque < 120bpm
- PAM > 70 mm Hg
- PAPS < 40 mm Hg
- IC > 2 L/min/m²
- Absence d'ICP
- Saignement < 100 ml/h
- FiO₂ ≤ 60%
- SpO₂ ≥ 98%
- Patient coopérant, absence d'agitation ou de déficit neurologique
- Température > 36.5°

ECG	
Fait	<input type="checkbox"/>
Vu	<input type="checkbox"/>

➤ **Si tous ces critères sont remplis, arrêter la sédation (T0)**

➤ **Contrôler ces mêmes critères après 15min**

- Fréquence cardiaque < 120bpm
- PAM > 70 mm Hg
- PAPS < 40 mm Hg
- IC > 2 L/min/m²
- Absence d'ICP
- Saignement < 100 ml/h
- FiO₂ ≤ 60%
- SpO₂ ≥ 98%
- Patient coopérant, absence d'agitation ou de déficit neurologique
- Température > 36.5°

Radio Thoracique	
Faite	<input type="checkbox"/>
Vue	<input type="checkbox"/>
Signature médecin :	

➤ **Si tous ces critères sont remplis, mettre en VSAI AI +10cm H₂O**

➤ **Surveillance toute les 15min des éléments suivant**

Heure	___ h ___ T 0	___ h ___ T+15'	___ h ___ T+30'	___ h ___ T+45'	___ h ___ T+60'
PAM (variation en cours de sevrage < 20%)					
FC (variation en cours de sevrage < 20%)					
SpO₂ > 98%					
FR < 30 et > 10 cpm					
Absence d'agitation et/ou sueurs et/ou cyanose					

L'extubation est possible dès la 30^{ème} min avec l'accord du médecin

Heure d'extubation _____

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
Claude CHABBERT (Anesthésiste - Réanimateur - PHU 03\Anesthésie\HGRL), Jean-Christophe RIGAL (Anesthésiste - Réanimateur - PHU 03\Anesthésie\HGRL)	Philippe BIZOUARN (Anesthésiste - Réanimateur - PHU 03\Anesthésie\HGRL), Christelle VIEUGUE (Cadre de santé - PHU 03\Réanimation USC\CTCV)	Bertrand ROZEC (Anesthésiste - Réanimateur - PHU 03\Anesthésie\HGRL)	06/08/2015

7.2 Annexe n°2 : formulaire de consentement du patient

Je soussigné(e) : Nom : Prénom :
Adresse :

Reconnait avoir pris connaissance de la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus, coordonné par le Dr Nicolet et organisé par le CHU de Nantes, promoteur de la recherche.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations qui m'ont été remises par le Dr..... qui m'a expliqué la nature, les buts et la durée de cette recherche, ainsi que les bénéfices attendus et les inconvénients éventuels, et qui m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cet essai.

Compte-tenu des informations qui m'ont été transmises, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche ci-dessus mentionnée.

Mon consentement ne décharge par les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

J'ai bien noté que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans conséquences. J'en informerai alors le Dr

J'ai également bien noté que je suis titulaire d'un droit d'opposition aux traitements automatisés de données à caractère personnel. En outre, titulaire d'un droit d'accès et de rectification relatif aux informations me concernant, je peux l'exercer auprès du Dr.....

<i>Partie à remplir par le patient</i>	<i>Partie à remplir par le médecin investigateur</i>
Fait à :	Fait à :
Date :	Date :
Signature :	Signature :

Ce document est à signer en deux exemplaires (une copie est à conserver par l'investigateur et l'autre par le patient).

7.3 Annexe n°3 : publication de l'étude HEARTFLOW



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvonline.com



Original Article

High-Flow Therapy by Nasal Cannulae Versus High-Flow Face Mask in Severe Hypoxemia After Cardiac Surgery: A Single-Center Randomized Controlled Study—The HEART FLOW Study

Mickael Vourc'h, MD, PhD^{*,1}, Johanna Nicolet, MD^{*},
Christelle Volteau[†], Laurene Caubert, MD^{*}, Claude Chabbert, MD^{*},
Thierry Lepoivre, MD^{*}, Thomas Senage, MD, PhD[‡],
Jean-Christian Roussel, MD, PhD[‡], Bertrand Rozec, MD, PhD^{*}

^{*}Intensive Care Unit of Cardiothoracic Surgery, Department of Anesthesia and Critical Care, Hôpital Laënnec, University Hospital of Nantes, Nantes, France

[†]Department of Methodology and Biostatistics, Department of Research Promotion, University Hospital of Nantes, Nantes, France

[‡]Cardiovascular and Thoracic Surgery Unit, Hôpital Laënnec, University Hospital of Nantes, Nantes, France

Objective: To determine whether high-flow oxygen therapy by nasal cannulae (HFNC) is more effective than a high-flow face mask (HFFM) in severe hypoxemia.

Design: Randomized, single-center, open-labeled, controlled trial.

Setting: University Hospital of Nantes, France.

Participants: Cardiac surgery patients presenting oxygen saturation <96% with Venturi mask 50%.

Intervention: Oxygenation by HFNC (45 L/min, F_IO₂ 100%) or Hudson RCI non-rebreather face mask with a reservoir bag (15 L/min).

Measurements and Main Results: The co-primary outcomes were the PaO₂/F_IO₂ ratio at 1 and 24 hours. In the intent-to-treat analysis (90 patients), the mean (standard deviation) PaO₂/F_IO₂ ratios were: after 1 hour, 113.4 (50.2) in HFFM versus 137.8 (57.0) in HFNC (mean difference 24.4, CI 97.5% [2.9–45.9], p = 0.03), and after 24 hours, 106.9 (62.6) in HFFM versus 129.9 (54.0) in HFNC (mean difference 23.0, CI 97.5% [1.5–44.6], p = 0.04). After adjustment on baseline PaO₂/F_IO₂, this difference persisted at 24 hours (p = 0.04). For secondary outcomes, the PaO₂/F_IO₂ ratio after 6 hours was 108.7 (47.9) in HFFM versus 136.0 (45.2) in HFNC (p = 0.01), without difference after 48 hours (p = 0.95). Refractory hypoxemia requiring noninvasive ventilation occurred in 13 (28%) patients in HFNC versus 24 (56%) patients in HFFM (p = 0.007). The HFNC improved satisfaction (p = 0.0002) and reduced mucus dryness (p = 0.003) compared with HFFM.

Conclusion: In patients with severe hypoxemia after cardiac surgery, PaO₂/F_IO₂ at 1 and 24 hours were higher and the use of noninvasive ventilation was reduced in HFNC compared with HFFM.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: high-flow oxygen therapy by nasal cannulae; acute respiratory failure; hypoxemia; noninvasive ventilation; cardiac surgery; coronary artery bypass

This study was supported by a grant for research and innovation missions allocated to the University Hospital of Nantes and Fischer & Paykel. Fischer & Paykel's participation was inferior to 5% of the total budget (4,071 Euros). Fischer & Paykel did not participate in the design and conduct of the study; nor in data collection, management, analysis, and interpretation of the data; nor in the preparation, review, approval, and decision to submit the manuscript for publication.

¹Address reprint requests to Mickael Vourc'h, MD, PhD, Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care, Hôpital Laënnec, University Hospital of Nantes, 44093 Nantes, France.

E-mail address: mickael.vourch@chu-nantes.fr (M. Vourc'h).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.05.039>

1053-0770/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS after cardiac surgery can occur in 25% to 50% of patients, driving intensive research in this field.^{1,2} These complications include atelectasis, pneumothorax, hospital-acquired pneumonia, pleural effusion, and pulmonary edema.^{3,4} They can lead to acute respiratory failure, which is a life-threatening condition that alters early postoperative rehabilitation and increases the risk of reintubation and mortality.⁵ Acute respiratory failure recently was defined as a ratio of arterial partial pressure in oxygen on inspired fraction of oxygen ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$) <300 mmHg and a respiratory rate of at least 25/min and/or clinical signs of respiratory distress.⁶ Its management requires a comprehensive assessment of the patient's status to provide specific treatment when appropriate (ie, inotropic agents, diuretics) or indicate reoperation (ie, bleeding issues). Pending treatment effectiveness, oxygen therapy is a cornerstone of critical care and can limit the consequences of hypoxemia.

In severely hypoxemic patients, the ideal oxygen delivery device should associate high F_iO_2 and perfect tolerance for prolonged support. High-flow oxygenation by nasal cannulae (HFNC) can deliver up to 60 L/min flow of heated and humidified pure oxygen (F_iO_2 100%, 37°C) with good tolerance. It can create a moderate level of positive end-expiratory pressure and end-expiratory lung volume.^{7,8}

Stephan et al. found that, after cardiothoracic surgery, HFNC was noninferior to noninvasive ventilation (NIV) to prevent respiratory failure.⁹ Previous studies comparing standard oxygenation and HFNC after cardiac surgery only assessed preventive strategies in non-hypoxemic patients.^{10,11} Whether HFNC is more effective than standard high-flow face mask (HFFM) to ensure oxygen supply during respiratory failure after cardiac surgery never has been investigated. The main objective of this study was, therefore, to determine the effectiveness of HFNC compared with HFFM in patients with severe hypoxemia after coronary artery bypass for $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ at 1 and 24 hours. Secondary objectives were to compare the effectiveness of oxygen support, treatment failure, the tolerance of the 2 devices, the severity of the infiltrate from day 0 to day 2 on chest X-ray, and the outcome in the intensive care unit (ICU) between groups.

Methods

Study Design, Setting, and Ethical Considerations

The study was a single-center, prospective, randomized, controlled, and open-label trial. Patients were enrolled from June 2011 to April 2015 at Nantes University Hospital and followed up until ICU discharge.

Patients with scheduled coronary artery bypass grafting received written information during the preoperative anesthesia consultation. If postoperative hypoxemia occurred, eligible patients were included and randomized to receive oxygen either with HFFM or HFNC. When possible, patients were included after written informed consent. Most patients were included after the written informed consent of their next of kin, because severe hypoxemia often prevented their consent. The study was approved by the appropriate

ethics committee (CPP Tours-Ouest I, n°2011-S1) and was registered (NCT01617252). In addition to electronic database monitoring, on-site monitoring ensured the completeness of data collection. All investigators were trained with HFNC because a pilot study had been performed at the same center.¹² They also attended a trial presentation and training before the inclusion of the first patient.

Deidentified data collected for the study, including individual participant data, will be made available to others. The study protocol, statistical analysis plan, and ethics committee approval will be made available on reasonable request by addressing an e-mail to the corresponding author.

Participants

Eligible patients were adults (18 years or older) admitted in the ICU after coronary artery bypass surgery who presented severe hypoxemia after extubation, defined as a level of oxygen saturation measured by pulse oximetry (SpO_2) <96% with Venturi mask with F_iO_2 of 50%. Exclusion criteria included pregnancy, chronic respiratory failure, combined cardiac surgery (ie, coronary artery bypass and valve replacement), alteration of consciousness or requiring immediate intubation, surgical complications requiring reoperation (ie, active bleeding), hemodynamic instability or ventricular arrhythmia, adults subject to legal protection, or already participating in an interventional study on oxygenation.

Randomization

Randomization used fixed blocks (ratio 1:1). The study statistician generated the allocation list. Allocation was performed with opaque envelopes with a single computer-generated random-number sequence controlled by the independent research promotion unit at the University Hospital of Nantes.

Intervention

The study design is described in Figure 1. In the ICU, all patients had invasive blood pressure (radial artery access) and cardiac output (pulmonary artery catheter for thermodilution) monitoring, both inserted before surgery. After surgery, extubation was performed by a nurse in the ICU after attending physician approval if the patient met all of the criteria: conscious, diuresis >0.5 mL/kg/h, mean arterial blood pressure >70 mmHg, maximum dobutamine support of 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ or norepinephrine, 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, blood loss below 100 mL per hour, absence of acidosis or hypoxemia on blood gas test, without major abnormality on chest X-ray (no sign or cardiogenic edema, pleural effusion, or pneumothorax), and succeeding in a breathing trial with an oxygen T-piece or low level of pressure support for 30 minutes.

Eligible patients received oxygen therapy according to the randomization group. As described in the authors' pilot study,¹² HFNC (Optiflow, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) was set to a F_iO_2 of 100% with a gas flow of 45 L/min, 37°C. In the HFFM group, the face mask was a

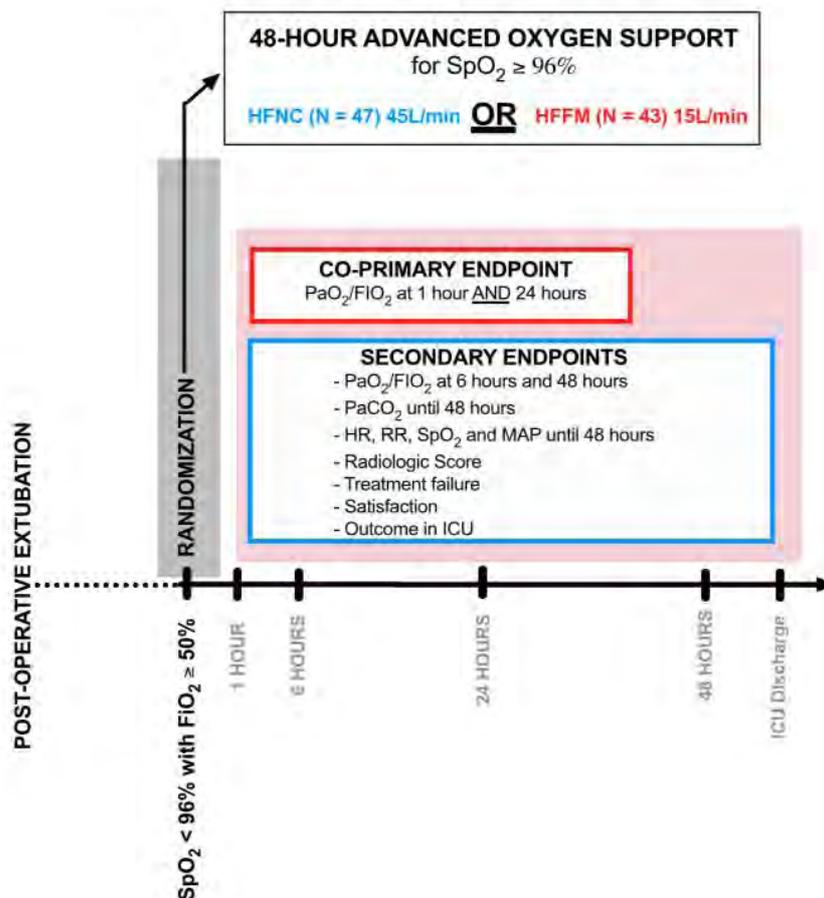


Fig 1. Study design. After surgery, extubation was performed by a nurse after attending physician approval if the patient met all of the following extubation criteria: conscious without pulmonary abnormality on chest X-ray (ie, hemothorax, pneumothorax) or pericardial effusion on echocardiography and succeeding in a breathing trial with oxygen T-piece or low level of pressure support for 30 minutes. HFNC, high-flow oxygenation by nasal cannulae; HFFM, high-flow face mask; PaO₂/F_IO₂ ratio of arterial partial pressure in oxygen on fraction of inspired oxygen; HR, heart rate; RR, respiratory rate; MAP, mean arterial blood pressure; SpO₂ level of oxygen saturation measured by pulse oximetry; ICU, intensive care unit.

Hudson RCI non-rebreather mask with a reservoir bag (Wokingham, UK), and oxygen was humidified by a Hudson RCI Aquapak humidifier kit. The face mask was positioned to ensure a good fit and set to 15 L/min assuming this gas flow corresponded to an F_IO₂ of 100%.¹³⁻¹⁵ There was no continuous positive airway pressure valve on the face mask. As previously described in the authors' pilot study,¹² the F_IO₂ (in HFNC group) or gas flow (in HFFM group) was adjusted according to the SpO₂. To limit the negative effect of hyperoxia and to evaluate the need to continue HFNC or HFFM, both devices were switched for a 50% Venturi mask every 6 hours day and night. If SpO₂ remained > 96% with the latter interface, HFNC or HFFM was suspended and patients received oxygen through the Venturi mask or standard nasal prongs. In case of treatment failure (see endpoint section), the protocol advised considering NIV. The decision to perform invasive ventilation after NIV failure then was left to the discretion of the physician. During the first 48 hours, respiratory and heart rates, F_IO₂ and gas blood parameters were registered

every 6 hours, and a chest X-ray was performed daily. Tolerance of the device was assessed on ICU discharge, and side effects of oxygen (ie, mucus dryness and nasal bleeding) were monitored during oxygen therapy. In addition, the attending physician combined the results of electrocardiogram, biology, cardiac function (thermodilution and echocardiography), and chest X-ray to establish the origin of postoperative hypoxemia. Physiotherapy was performed twice a day including weekends for all patients.

Endpoints

The co-primary endpoints were PaO₂/F_IO₂ at 1 and 24 hours. The F_IO₂ was determined as follows: the F_IO₂ set on the device for HFNC or on the ventilator for NIV, F_IO₂ of 100% for HFFM 15L/min,¹³⁻¹⁵ the F_IO₂ specified on the manufacturer datasheet for Venturi mask, or corresponding to the oxygen flow for nasal prongs delivering low-flow oxygen.¹⁶

Secondary outcomes were the effectiveness of oxygen support (PaO₂/F₁O₂ at 6 and 48 hours, arterial carbon dioxide partial pressure, respiratory and heart rates until 48 hours); treatment failure defined as SpO₂ <96% despite HFNC with F₁O₂ of 100% or HFFM 15L/min, or respiratory rate ≥25 breaths/min, increased work of breathing (dyspnea, in-drawing, or accessory-muscle use), or hypercapnia ≥45 mmHg^{7,17}; the tolerance of the device assessed by (1) a visual 1-5 satisfaction scale on ICU discharge,¹⁸ (2) the occurrence of nasal bleeding, and (3) mucus dryness during oxygen therapy (considered if the patient declared dry mouth, nose, or throat)¹⁹; and radiologic score on chest X-ray assessing the severity of the infiltrate from day 0 to day 2⁹ outcome in the ICU (invasive ventilation for refractory hypoxemia, hemodynamic instability, length of stay). The follow-up team and the physician who interpreted the chest X-rays were blinded to the randomization group.

Sample Size

In the authors' pilot study,¹² the mean difference in PaO₂/F₁O₂ at 1 hour between the 2 groups was 35.3 mmHg in favor of HFNC compared with HFFM with a standard deviation (SD) of 45.9. With a 90% power, 5% attrition rate, and global 5% type I error (co-primary endpoint), a sample size of 98 patients was required.

Statistical Analysis

Baseline characteristics were described as number and percentage for categorical variables, mean and standard deviation, or median and quartiles for quantitative variables when assumption of normality was not met. An intent-to-treat analysis was conducted excluding patients with withdrawal of consent. An a priori planned per-protocol analysis also was performed for the co-primary outcomes. Comparisons of the co-primary endpoint were performed using linear mixed models, taking into account repeated data for a patient (patient was considered as random effect). There was 1 missing data for PaO₂/F₁O₂ at 24 hours in the HFNC group. For this patient, the mean PaO₂/F₁O₂ of the HFNC group was considered in the analysis. A sensitivity analysis was performed to adjust between group differences in PaO₂/F₁O₂ at baseline. Comparisons of secondary outcomes were performed using linear mixed models, Student *t* tests for other quantitative variables, and chi-square tests or Fisher tests for categorical variables. No imputation was performed for missing data on secondary outcomes. All of the tests were 2-tailed. P values less than 0.05 were considered significant. SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc) was used.

Results

Patients

From June 2011 to April 2015, 98 patients were randomized in the study. Eight patients withdrew consent, and 90 patients were considered in the intent-to-treat analysis (Fig 2). For the

per-protocol analysis (82 patients), 2 patients without severe hypoxemia on inclusion, 1 patient requiring early reintubation in HFNC, and 5 patients for whom the assigned device was not available immediately at the time of randomization were excluded. At baseline (Table 1), patients were mainly men (mean age 66 ± 9.7), with a mean Simplified Acute Physiology Score II score of 26. Patients were randomized early after extubation: 16 (±12.4) in the HFFM group and 13.7 (±10.1) hours in the HFNC group. On inclusion, the mean (SD) PaO₂/F₁O₂ ratio was 131.5 (27.7) in HFFM versus 147.7 (30.7) mmHg in HFNC (p = 0.01). The main causes of hypoxemia were atelectasis for 25 (58%) patients in the HFFM group versus 22 (47%) in the HFNC group, and hemothorax for 9 (21%) patients in the HFFM group versus 11 (23%) in the HFNC group.

Primary Outcome

In the intent-to-treat analysis (Table 2 and Fig 3), after 1 hour, mean (SD) PaO₂/F₁O₂ in the HFFM group was 113.4 (50.2) versus 137.8 (57.0) in the HFNC group (mean difference 24.4, confidence interval (CI) 95% [2.9–45.9], p = 0.026). After 24 hours, the mean (SD) PaO₂/F₁O₂ in the HFFM group was 106.9 (62.6) versus 129.9 (54.0) in the HFNC group (mean difference 23.0, CI 95% [1.5–44.6], p = 0.04). In the per-protocol analysis, after 1 hour, the mean (SD) PaO₂/F₁O₂ in the HFFM group was 112.9 (50.1) versus 139.8 (47.0) in the HFNC group (mean difference 26.1, CI 95% [4.0–48.2], p = 0.02). After 24 hours, the mean (SD) PaO₂/F₁O₂ in the HFFM group was 104.2 (60.2) versus 133.5 (55.3) in the HFNC group (mean difference 29.4, CI 95% [7.3–51.5], p = 0.009). After adjustment of PaO₂/F₁O₂ at baseline, the latter confirmed the higher PaO₂/F₁O₂ in the HFNC group at 24 hours (p = 0.04) but found no difference between groups at 1 hour (p = 0.08).

Secondary Outcomes

Secondary outcomes are reported in Tables 2 and 3. After 6 hours, the mean (SD) PaO₂/F₁O₂ in the HFFM group was 108.7 (47.9) versus 136.0 (45.2) in the HFNC group with a mean difference of 28.3, CI 95% [6.7–49.9], p = 0.01 (Fig 3). This difference persisted after adjustment of baseline PaO₂/F₁O₂ (p = 0.04). After 48 hours, there was no difference regarding the PaO₂/F₁O₂ ratio between groups, with 128.1 (81.3) in the HFFM group versus 136.5 (48.0) in the HFNC group (mean difference 0.6, CI 95% [–21.4 to 22.7], p = 0.96).

Twenty-four hours after randomization, the mean (SD) respiratory rate was reduced in the HFNC group compared with the HFFM group: 19.2 (4.0) versus 22.1 (5.4) breaths per minute (p = 0.005). Six hours after randomization, the mean (SD) heart rate was lower in the HFNC group than in the HFFM group, respectively 81 (11.2) versus 89 (18.3) beats per minute, p = 0.04.

Compared with HFFM, HFNC decreased the use of NIV for treatment failure 2-fold (mean difference 28, CI 95% [–48.0

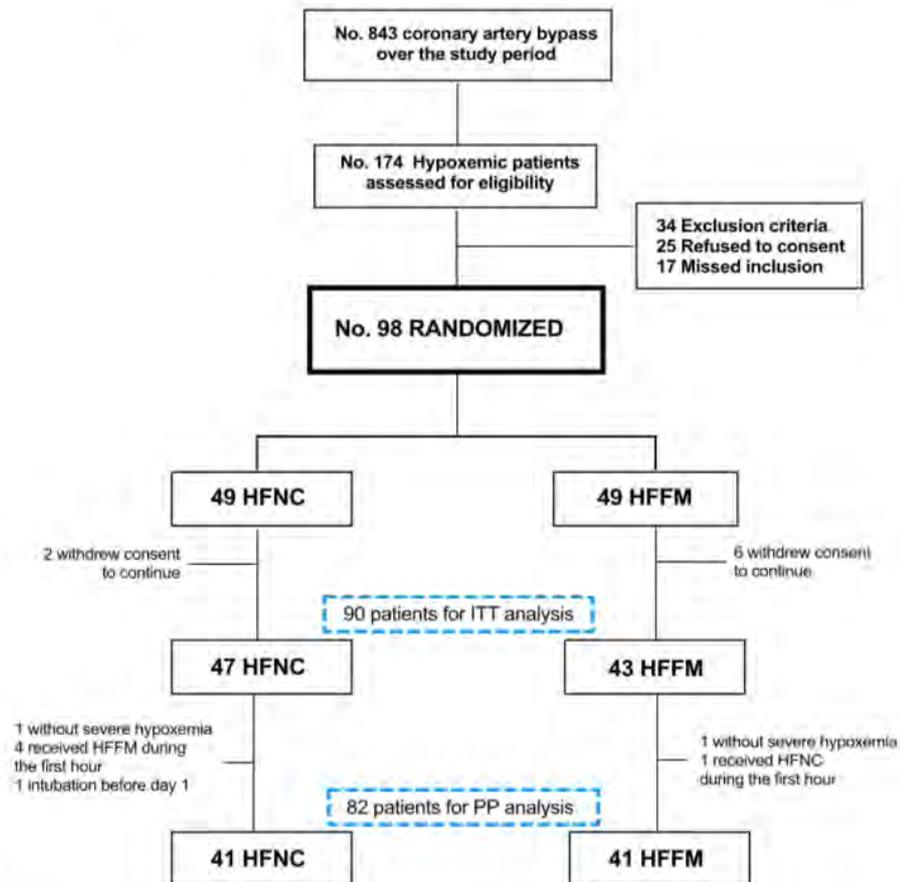


Fig 2. Study flowchart. HFNC, high-flow nasal cannulae; HFFM, high-flow face mask; ITT, intent-to-treat analysis; PP, per-protocol analysis.

to 9.0], $p=0.007$). One patient in the HFFM group and 3 patients in the HFNC group required reintubation ($p=0.75$). Regarding tolerance of the device, 18 (40%) patients in the HFNC group presented mucus dryness versus 30 (71%) in the HFFM group ($p=0.003$). Overall, patient satisfaction (assessed by a visual scale from 1 to 5) was improved in the HFNC group compared with the HFFM group ($p=0.0002$). No patient died during the study period.

Discussion

In patients with hypoxemia occurring early after cardiac surgery, the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was higher after 1, 6, and 24 hours of oxygen therapy with HFNC than HFFM in the intent-to treat analysis, but was clinically lower than expected in the authors' pilot study.¹² After adjustment on baseline $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, these differences remained significant at 6 and 24 hours. The HFNC led to a 2-fold reduction in the use of NIV for treatment failure, improved the tolerance of high-flow oxygen therapy with less nasal mucus dryness, and overall increased satisfaction.

These results are in line with previous studies assessing the ability of HFNC to improve oxygenation compared with a face mask or NIV.^{9,20} Outside cardiac surgery, in patients with

moderate hypoxemia before extubation, Maggiore et al. reported that HFNC improved oxygenation, reduced the use of NIV, and improved patient comfort compared with the Venturi mask.²¹ Moreover, as emphasized in the present study, the effect of HFNC on PaCO_2 was modest. After cardiac surgery, HFNC mainly has been evaluated as part of a preventive strategy of respiratory complications up to now.^{9,11} In this setting, Stephan et al. reported the noninferiority of HFNC compared with NIV to prevent reintubation, with a higher $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio with NIV until 12 hours after inclusion.⁹ Compared with the latter study, the present study reports a lower incidence of reintubation and mortality in the entire population, which could account for the low European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II and the exclusion of patients with hemodynamic instability. After cardiac surgery, Parke et al. were the only ones reporting that HFNC prevented desaturation compared with HFFM without improving the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio.⁷ However, the analysis included only 33 patients with medical or surgical diagnosis (including cardiac surgery) and may account for the discrepancies with these results. Thus, the present study is the first randomized trial, including only post-cardiac surgery patients, to compare HFNC with HFFM effectiveness during severe hypoxemia (mean $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg at baseline).

Table 1
Baseline Characteristics

Characteristics	High-Flow Face Mask N = 43	High-Flow Nasal Oxygen Therapy N = 47
Men, n (%)	36 (84)	41 (87)
Age, mean (SD), y	67.6 (9.4)	65.8 (10.1)
BMI		
BMI, mean (SD)	28.7 (3.8)	29.7 (4.5)
BMI >30, n (%)	13 (30)	21 (45)
Active smoking, n (%) [†]	1 (2)	6 (13)
SAPS II score at admission, mean (SD) [‡]	26.6 (9.4)	26.4 (6.0)
Comorbidities, n (%)		
Chronic heart failure (NYHA III or IV)	15 (35)	14 (30)
COPD patients [§]	0	3 (6)
HTA	28 (67)	27 (59)
Obstructive sleep apnea syndrome	6 (14)	3 (7)
Diabetes	11 (26)	13 (28)
EuroSCORE II, mean (SD), risk of death in %	2.9 (2.2)	2.5 (1.9)
Number of internal mammary grafting, n (%)		
1	13 (30)	11 (23)
2	30 (70)	36 (77)
Duration of cardiopulmonary bypass, mean (SD), min	91 (30.1)	91 (22.7)
Time from surgery to randomization, mean (SD), h	16.3 (12.4)	13.7 (10.1)
Parameters on inclusion, mean (SD)		
PaO ₂ /F _i O ₂ , mmHg	131.5 (27.7)	147.7 (30.7)
PaCO ₂ , mmHg	39.8 (4.5)	40.5 (3.8)
pH	7.4 (0.1)	7.4 (0.1)
Respiratory rate, breaths/min	22 (4.0)	21 (5.0)
SpO ₂ , median (IQR), %	94 (92.7–95.2)	94.6 (92.6–95.9)
Heart rate, mean (SD), beats/min	87 (19.0)	83 (12.0)
Mean arterial blood pressure, mean (SD), mmHg	79 (8.0)	77 (8.0)
Etiology of hypoxemia, n (%)		
Atelectasis	25 (58)	22 (47)
Hemothorax	9 (21)	11 (23)
Acute colonic pseudo-obstruction	4 (9)	6 (13)
Cardiogenic pulmonary edema	2 (5)	3 (6)
Pneumonia	2 (5)	5 (11)
Pericardial effusion	1 (2)	0

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; HFNC, high-flow therapy by nasal cannulae; HFFM, high-flow face mask; IQR, interquartile range; PaO₂/F_iO₂, ratio of arterial partial pressure in oxygen on fraction of inspired oxygen; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SD, standard deviation.

* Calculated as weight in kilograms divided by height in square meters.

† Active smoking was defined as a person who currently smokes at least 1 cigarette a day.²⁵

‡ SAPSII: Used to assess the severity of illness; range 0–194, with higher scores indicating higher risk of death.

§ COPD was considered if obstructive syndrome had been documented on functional exploration.

|| EuroSCORE is a risk model that allows the calculation of the risk of death after a heart operation³³ according to the following parameters: age, sex, renal impairment, extracardiac arteriopathy, poor mobility, previous cardiac surgery, chronic lung disease, active endocarditis, critical preoperative state, diabetes on insulin, NYHA classification, Canadian Cardiovascular Society grading of angina, left ventricle function, recent myocardial infarction, pulmonary hypertension, urgency of the surgery, type of procedure (isolated or multiple bypass, combined surgery, or thoracic aorta surgery). EuroSCOREs range from 0% to 100% risk of death.

The ability of HFNC to improve the PaO₂/F_iO₂ ratio could be the result of several combined properties. First, compared with HFFM, the gas flow of HFNC could match better the patient's minute ventilation during respiratory failure. Secondly, HFNC was reported to generate a low level of positive pressure that partly could reverse postoperative atelectasis.^{20,22} The reduction in treatment failures requiring NIV also advocates for this hypothesis. Thirdly, delivering humidified and heated oxygen increases the tolerance of the patient, reduces patient effort (ie, reduces respiratory rate), and reduces oxygen consumption accordingly. The improvement in patient satisfaction and the reduction in oxygen therapy side effects (ie, mucus dryness) are major findings. Useless high F_iO₂ can lead to hyperoxia, which has been associated with poor outcome in the ICU^{23,24} and reported to worsen lung function during acute lung injury.²⁵ Hence, the necessity to maintain HFNC or HFFM was re-evaluated every 6 hours and if SpO₂ >96% was achieved sustainably with a Venturi mask 50%, the patient could be discharged from the ICU.

This study presents limitations. Despite randomization, the PaO₂/F_iO₂ ratio was imbalanced at baseline. However, after adjustment of this parameter, the improvement in primary outcome persisted at 24 hours in the HFNC group. The short duration of oxygen therapy between the assessment of PaO₂/F_iO₂ ratio and the baseline adjustment could explain the lack of difference at 1 hour. The PaO₂/F_iO₂ ratio as the primary outcome is a surrogate marker and could have led to an overestimation of the effect.²⁶ Whether PaO₂/F_iO₂ improvement is a patient-centered outcome is unsure, but the following points should be considered: (1) Together with hemoglobin and cardiac outcome, PaO₂ is 1 of the 3 main parameters that determine arterial oxygen transport; (2) in the medium term, hypoxemia after cardiac surgery is an independent risk factor of complications and longer ICU stay²⁷; and (3) in the long term, hypoxemia in the days after coronary artery grafting was associated with cognitive impairment.²⁸ With HFFM and HFNC as well, the F_iO₂ delivered to the patient can differ from the expected value.²⁹ Whatever the device, obtaining an unbiased value of F_iO₂ would have required a nasopharyngeal catheter, which was difficult to achieve in patients with severe hypoxemia. Nevertheless, regardless of this limitation, these findings were strengthened by the reduction in the rate of treatment failures requiring NIV in the HFNC group. In this way, as a primary outcome, comparing the 2 devices regarding the need for NIV could have been considered.¹⁹ Blinded devices for oxygen therapy would have strengthened the results, but that was difficult to achieve in 48 hours. Despite improvement of the oxygenation and the reduction of NIV use, ICU length of stay was not shortened in the HFNC group. In this group, ICU discharge may have been deferred by late weaning of the device, which is only available in the ICU.

The decision to initiate NIV was not made blindly in the randomization group, which may have influenced the results. Noninvasive ventilation was not considered for the control group, because no randomized study has reported its superiority in patients with severe hypoxemia after cardiac surgery.³⁰

Table 2
Primary and Secondary Outcomes: Respiratory Parameters

Variables	High-Flow Facial Mask N = 43	High-Flow Nasal Oxygen Therapy N = 47	p	Mean Difference, 95% CI*
Primary outcome, mean (SD), ITT				
PaO ₂ /F _I O ₂ after 1 h	113.4 (50.2)	137.8 (57.0)	0.026	24.4 (2.9-45.9)
PaO ₂ /F _I O ₂ after 24 h	106.9 (62.6)	129.9 (54.0)	0.04	23.0 (1.5 to 44.6)
Primary outcome, PP				
PaO ₂ /F _I O ₂ after 1 h	112.9 (50.1)	139 (47.0)	0.02	26.1 (4.0-48.2)
PaO ₂ /F _I O ₂ after 24 h	104.2 (60.2)	133.5 (55.3)	0.009	29.4 (7.3-51.5)
Secondary outcomes				
Respiratory function				
PaO ₂ /F _I O ₂ after 6 h	108.7 (47.9)	136.0 (45.2)	0.01	28.3 (6.7-49.9)
PaO ₂ /F _I O ₂ after 48 h	128.1 (81.3)	136.5 (48.0)	0.95	0.6 (-21.4 to 22.7)
Respiratory rate, mean (SD), breaths/min				
After 1 h	20.0 (4.3)	18.3 (4.9)	0.08	-1.7 (-3.5 to 0.2)
After 6 h	20.7 (5.2)	19.1 (4.1)	0.09	-1.6 (-3.5 to 0.3)
After 24 h	22.1 (5.4)	19.2 (4.0)	0.003	-2.9 (-4.8 to -1.0)
After 48 h	20.6 (4.1)	19.2 (4.0)	0.16	-1.4 (-3.4 to 0.6)
Time with F _I O ₂ > 50%, mean (SD), d	2.6 (2.1)	3.0 (1.9)	0.32	0.4 (-0.4 to 1.2)
Mean PaCO ₂ from H1 to H48, mean (SD)	39.0 (3.8)	39.8 (3.0)	0.36	0.8 (3.0-3.8)
Radiologic score, median (IQR)				
Day 0	5 (3.0-6.0)	5 (3.0-7.0)	0.99	0.3 (-0.5 to 0.6)
Day 1	5 (4.0-6.0)	5 (4.0-6.0)	0.96	0.02 (-0.7 to 0.7)
Day 2	5 (4.0-6.0)	5 (4.0-6.0)	0.65	-0.1 (-0.7 to 0.5)
NIV for treatment failure, n (%)	24(56)	13 (28)	0.007	-28 (-48.0 to -9.0)
Reintubation, n (%)	1 (2)	3 (6)	0.75	4 (-4.3 to 12.4)

NOTE. PaO₂/F_IO₂ and PaCO₂ are given in mmHg; respiratory rate is expressed in breaths/min. Abbreviations: IQR, interquartile range; ITT, intent-to-treat; NIV, noninvasive ventilation; PaO₂/F_IO₂, ratio of arterial partial pressure in oxygen on fraction of inspired oxygen; PP, per-protocol; SD, standard deviation; SpO₂, level of pulse oximetry.

* The radiologic score was determined according to Stephan et al.: Anterior-posterior chest X-ray were divided into 4 zones using a horizontal line crossing the hilus of the 2 lungs. Each zone was then graded as follows: 0, normal; 1, interstitial pulmonary infiltrates; 2, fully alveolar infiltrates; and 3, dense alveolar infiltrates. The score can range from 0 to 12 with higher scores indicating greater severity of infiltration.

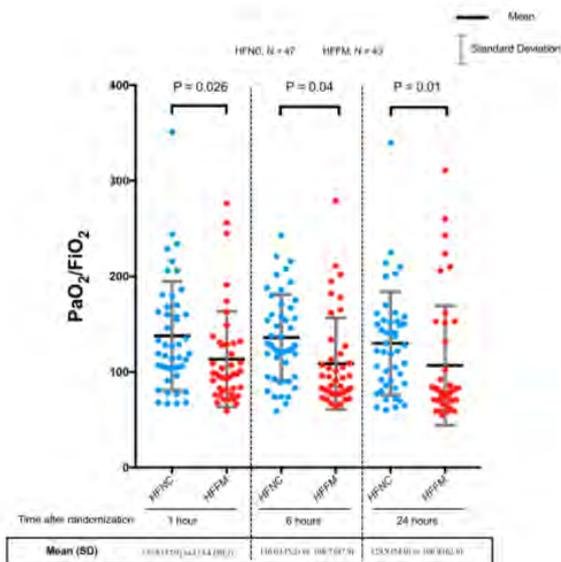


Fig 3. PaO₂/F_IO₂ from 1 to 24 hours after randomization in the intent-to-treat analysis. HFNC, high-flow nasal cannulae; HFFM, high-flow face mask; SD, standard deviation; PaO₂/F_IO₂: arterial partial pressure in oxygen on inspired fraction of oxygen.

Moreover, it requires specific resources and may cause patients discomfort, including cutaneous breakdown in prolonged administration.³¹ This study only included patients with hypoxemia early after surgery. Hence, whether these results can be generalized to patients with prolonged mechanical ventilation with respiratory failure after extubation is questionable. Finally, the small size of the sample and the single-center design may have overestimated the treatment effect and could limit generalization of the results.³² The study was underpowered to detect between-groups difference regarding reintubation or mortality rate given their low incidences.

Conclusion

During severe hypoxemia after coronary artery bypass, the PaO₂/F_IO₂ ratio at 1 hour and 24 hours was higher in HFNC group compared with the HFFM group in the intent-to-treat analysis. After adjustment of PaO₂/F_IO₂ at baseline, this improvement persisted only at 24 hours. HFNC was better tolerated and provided a 2-fold reduction in the use of NIV for treatment failure. Finally, in these settings and considering previous studies, HFNC could be a more effective device than HFFM for patients with severe hypoxemia.

The authors thank the research team of the intensive care unit of Nantes University Hospital.

Table 3
Secondary Outcomes: Hemodynamic Parameters and Tolerance

Variables	High-Flow Facial Mask N = 43	High-Flow Nasal Oxygen Therapy N = 47	p Value	Mean Difference, 95% CI
Secondary outcomes				
Hemodynamic function				
Vasopressive drugs, n (%)	8 (19)	10 (21)	0.75	2.7 (–13.8 to 19.2)
Mean MAP from H1 to H48, mean (SD)	78.3 (5.3)	76.8 (5.2)	0.18	–1.5 (–3.7 to 0.7)
Heart rate, mean (SD), beats/min				
After 1 h	87 (16.4)	83 (12.8)	0.33	–2.5 (–7.7 to 2.6)
After 6 h	89 (18.3)	81 (11.2)	0.04	–5.5 (–10.7 to –0.3)
After 24 h	88 (17.2)	83 (11.1)	0.32	–2.6 (–7.8 to 2.6)
After 48 h	86 (17.9)	84 (14.2)	0.96	0.2 (–5.3 to 5.6)
Tolerance of the device				
Satisfaction scale, median (IQR) *	3.0 (2.0–3.0)	4.0 (3.0–4.0)	0.0002	/
Mucus dryness, n (%)	30 (71)	18 (40)	0.003	–31 (–51.0 to –12.0)
Nasal bleeding, n (%)	1 (2)	4 (9)	0.36	7 (–3.0 to 16.0)
Outcome in ICU				
Length of stay in ICU, mean (SD), d	3.1 (1.6)	3.3 (2.4)	0.64	0.2 (–0.7 to 1.1)
Mortality in ICU, n (%)	0	0	-	/

Abbreviations: ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MAP, mean arterial blood pressure; SD, standard deviation.

* Satisfaction scale was noted on ICU discharge from 1 to 5 (1 = very dissatisfied, 2 = dissatisfied, 3 = uncertain, 4 = satisfied, 5 = very satisfied).

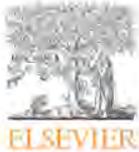
Conflict of interest

Dr. Rozec reports personal fees from LFB, personal fees from Fisher Paykel, grants from Baxter, outside the submitted work. Dr. Yourc'h reports personal fees from MSD, Pfizer, Baxter, grants from Fischer Paykel, outside the submitted work. The remaining authors have disclosed that they do not have any conflict of interest.

References

- He S, Chen B, Li W, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:3148–55;e1–5.
- Szelkowski LA, Puri NK, Singh R, et al. Current trends in preoperative, intraoperative, and postoperative care of the adult cardiac surgery patient. *Curr Probl Surg* 2015;52:531–69.
- Jain U, Rao TL, Kumar P, et al. Radiographic pulmonary abnormalities after different types of cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:592–5.
- Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* 2004;13:384–93.
- Boeken U, Schurr P, Kurt M, et al. Early reintubation after cardiac operations: Impact of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). *Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:398–402.
- Coudroy R, Frat J-P, Boissier F, et al. Early identification of acute respiratory distress syndrome in the absence of positive pressure ventilation: Implications for revision of the Berlin criteria for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2018;46:540–6.
- Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care* 2011;56:265–70.
- Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185–96.
- Stephan F, Barrucand B, Petit P, et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2331–9.
- Ritayamai N, Tschekuna J, Rujjwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: A randomized crossover physiologic study. *Respir Care* 2014;59:485–90.
- Parke R, McGuinness S, Dixon R, et al. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2013;111:925–31.
- Nicolet J, Poulard F, Baneton D, et al. High-flow nasal oxygen for severe hypoxemia after cardiac surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:331–4.
- Boumphey SM, Morris E, Kinsella SM. 100% inspired oxygen from a Hudson mask—a realistic goal? *Resuscitation* 2003;57:69–72.
- Wagstaff TAJ, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. *Anaesthesia* 2007;62:492–503.
- Batool S, Garg R. Appropriate use of oxygen delivery devices. *Open Anesthesiol J* 2017;11:35–8.
- Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2012;58:98–122.
- Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: Randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1082–8.
- Liu Q, Gao LL, Dai YL, et al. Nitrous oxide/oxygen mixture for analgesia in adult cancer patients with breakthrough pain: A randomized, double-blind controlled trial. *Eur J Pain* 2017;22:492–500.
- Campbell EJ, Baker MD, Crites-Silver P. Subjective effects of humidification of oxygen for delivery by nasal cannula. A prospective study. *Chest* 1988;93:289–93.
- Corley A, Caruana LR, Barnett AG, et al. 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.
- 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.
- Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009;103:886–90.
- Asfar P, Schortgen F, Boissrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSES2): A two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:180–90.
- Spoelstra-de Man AME, Smit B, Oudemans-van Straaten HM, et al. Cardiovascular effects of hyperoxia during and after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2015;70:1307–19.

- 25 Alkhuja S, Duffy K. Practice of excessive FIO₂ and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care* 2013;58:e83–4.
- 26 Ciani O, Buyse M, Garside R, et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: Meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457-7.
- 27 Ranucci M, Ballotta A, La Rovere MT, et al. Postoperative hypoxia and length of intensive care unit stay after cardiac surgery: The underweight paradox? *PLoS One* 2014;9:e93992.
- 28 Ibrahim MF, Paparella D, Ivanov J, et al. Gender-related differences in morbidity and mortality during combined valve and coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:959–64.
- 29 Chanques G, Riboulet F, Molinari N, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: A clinical physiological cross-over study. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:1344–55.
- 30 Zhu G, Huang Y, Wei D, et al. Efficacy and safety of noninvasive ventilation in patients after cardiothoracic surgery. *Medicine* 2016;95:e4734.
- 31 Jaber S, Chanques G, Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology* 2010;112:453–61.
- 32 Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, et al. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365–76.
- 33 Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–44.



Editorial

Reducing Respiratory Complications After Cardiac Surgery

WHAT CAN BE done to address the high incidence and adverse effects of respiratory complications after cardiac surgery? In this issue of the *Journal of Cardiac and Vascular Anesthesia*, Vourec'h et al. report the results of the Heartflow randomized controlled trial, designed to test the hypothesis that high-flow nasal cannula (HFNC) compared with facemask oxygen improves oxygenation in adult patients after cardiac surgery.¹

After extubation, usual care in the intensive care unit (ICU) commonly includes low-flow oxygen, with the aim of preventing hypoxia. HFNC is an alternative treatment that provides an increased inspired oxygen fraction (FiO₂), humidifies inhaled gases, reduces air entrainment, washes out pharyngeal dead space, and may deliver modest positive end-expiratory pressure.^{2,3} These effects have been associated with improved oxygenation, increased patient comfort, and reduced work of breathing compared with oxygen administered via facemask.³ In adult patients admitted to the ICU, HFNC is used commonly to treat hypoxemia and has been shown to reduce both mortality and intubation rates compared with standard oxygen therapy and noninvasive ventilation (NIV).^{4,5} Despite these benefits, few randomized controlled trials have specifically evaluated the safety and efficacy of HFNC after cardiothoracic surgery, and the optimal role of this therapy remains unclear.

The Heartflow trial was conducted in a single, 20-bed, mixed medical and surgical ICU in France over a 4-year recruitment period. Extubated adult patients admitted to the ICU after cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with pulse oximetry saturations <97% whilst receiving oxygen (FiO₂ 0.5 via a Venturi mask) were eligible for inclusion. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either HFNC, initially with an FiO₂ of 1.0 and a flow rate of 45 L/min or 15 L/min humidified oxygen via a facemask with a reservoir bag. The co-primary endpoints of PaO₂/FiO₂ ratios at 1 and 24 hours post-initiation of therapy were significantly higher in the HFNC group, with a mean difference between

the two groups of 24.4 mmHg (95% confidence interval 2.9-45.9; p=0.026 and 23 mmHg 95% confidence interval 1.5-44.6; p=0.04, respectively). The mean respiratory rate at 24 hours also was lower in the HFNC group (19.2 breaths/min v 22.1 breaths/min; p=0.003). Reported therapy tolerance and mucus dryness were improved in the HFNC group.

The primary and secondary outcome differences in favor of the intervention group are noteworthy. However, caution is required, particularly when considering the clinical implications, and it is reasonable to reflect on the extent of concordance with reported patient-centered outcomes. No deaths occurred in either patient group, and although there was a lower requirement for NIV in the HFNC group (13 [28%] v 24 [56%]; p=0.007), this did not result in a difference in adverse outcomes or increased ICU or hospital length of stay. Even though the study may have been underpowered to detect an important difference in patient-centered outcomes, these data do not provide compelling support of the need for a larger confirmatory trial. Nevertheless, the results reported by Vourec'h et al. do provide important information.

The Heartflow trial adds to a growing body of evidence exploring the role of HFNC in patients admitted to the ICU. Consecutive patients admitted after cardiac surgery were screened for enrollment in the Heartflow trial, and more than 20% met the hypoxemia threshold for study entry. Highlighting the high incidence of hypoxemia after cardiac surgery begs the question of whether earlier initiation of HFNC or other preventative measures could be considered. The reported improvement in oxygenation with HFNC is consistent with previous studies in patients with heterogeneous causes of hypoxemia, including influenza, pneumonia, and mild acute respiratory distress syndrome.^{4,6,7} Importantly, the underlying causes of respiratory failure described in the Heartflow trial appear typical of commonly encountered issues after cardiac surgery, primarily atelectasis and hemothorax, increasing the generalizability of the findings.⁸

Compliance is an important component of the evaluation of a therapy in clinical practice. In the Heartflow trial, HFNC was compared with facemask oxygen, with NIV reserved for deterioration. NIV is an established treatment for hypoxia in selected

DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2019.05.039>.

E. Litton is supported by a National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship (Australia).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.07.120>

1053-0770/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

patients after cardiac surgery, but its use often is limited by low therapy tolerance.⁹ Interestingly, the Heartflow investigators found higher intervention tolerance with HFNC than facemask oxygen, perhaps due to increased humidification and secretion removal and greater ability to talk, eat, and drink.^{10,11} HFNC appears to be noninferior to NIV with respect to both reintubation and mortality after cardiac surgery and is associated with less skin breakdown.¹² With this in mind, the Heartflow trial adds to the evidence that selected postoperative cardiac surgery patients, who usually would be treated with NIV, may benefit from HFNC.

When evaluating the results of this trial, limitations must be taken into consideration. Between-group baseline imbalance was present in clinically important explanatory variables, and a secondary analysis accounting for the difference attenuated the benefit seen in the HFNC group at 24 hours but not at one hour. Delivery of the study intervention effectively began with a higher FiO₂, and certainly a higher flow, in the HFNC group than the facemask group. In addition, titration of the FiO₂ in the HFNC group and flow in the facemask group appeared to be at the discretion of the treating clinician. Without a protocolized treatment algorithm, interpretation and replication of the findings may be problematic.

In summary, the Heartflow trial provides important information about the potential role of HFNC in a cohort of patients at high risk for respiratory complications. Whether the benefits of improved oxygenation translate into differences in patient-centered outcomes requires further evaluation.

Declaration of competing interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Peter A. Allan, MBChB, MSc^{*}
Edward Litton, MBChB, FCICM, MSc, PhD^{*†}

^{*}Fiona Stanley Hospital, Perth, WA, Australia

[†]St. John of God Subiaco Hospital, Perth, WA, Australia

References

- 1 Vourc'h M, Nicolet J, Volteau C, et al. High-flow therapy by nasal cannulae versus high-flow face mask in severe hypoxemia after cardiac surgery: A single-center randomized controlled study—The HEART FLOW study [e-pub ahead of print]. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.05.039>.
- 2 Sim MAB, Dean P, Kinsella J, et al. Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia* 2008;63:938–40.
- 3 Roca O, Riera J, Torres F, et al. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010;55:408–13.
- 4 Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185–96.
- 5 Huang H-B, Peng J-M, Weng L, et al. High-flow oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: A review and meta-analysis. *J Crit Care* 2018;43:300–5.
- 6 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.
- 7 Demoule A, Hill N, Navalesi P. Can we prevent intubation in patients with ARDS? *Intensive Care Med* 2016;42:768–71.
- 8 Schüller D, Morrow LE. Pulmonary complications after coronary revascularization. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:309–15.
- 9 Liu J, Duan J, Bai L, et al. Noninvasive ventilation intolerance: Characteristics, predictors, and outcomes. *Respir Care* 2016;61:277–84.
- 10 Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, et al. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *Eur Respir J* 1988;1:852–5.
- 11 Cuquemelle E, Pham T, Papon J-F, et al. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2012;57:1571–7.
- 12 Stéphane F, Barrucand B, Petit P, et al. High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery. *JAMA* 2015;313:2331.

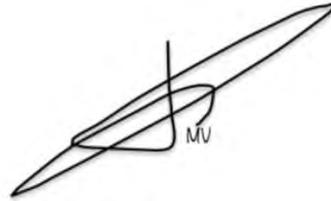
Vu, le Président du Jury,



Professeur Bertrand ROZEC
Chef de Service Anesthésie Réanimation
Coordonnateur local DES AR
Hôpital Laënnec – bd Jacques Monod
44 800 Saint Herblain
02.40.16.52.93

Pr Bertrand Rozec

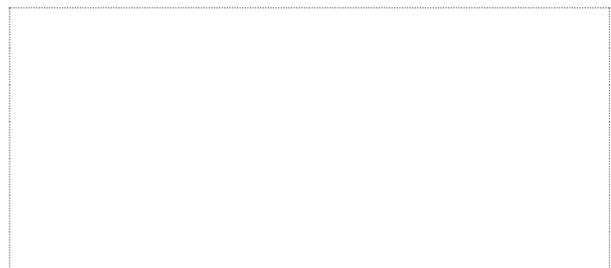
Vu, le Directeur de Thèse,



MV

Dr Mickaël VOURC'H

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Efficacité comparée de l'oxygénothérapie nasale à haut débit et du masque facial à haute concentration dans l'hypoxémie après chirurgie cardiaque
Etude HEARTFLOW

RESUME

Introduction : la survenue de complications pulmonaires concerne 25 à 50% des patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque pouvant conduire à une insuffisance respiratoire aigüe.

Objectifs : déterminer l'efficacité de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales par rapport au masque haute concentration dans l'insuffisance respiratoire aigüe après une chirurgie de pontage aorto-coronarien

Matériel et méthodes : étude randomisée, contrôlée, monocentrique, ouverte s'intéressant aux patients de chirurgie cardiaque présentant une insuffisance respiratoire aigüe après extubation, définie par une SpO₂ < 96% au masque Venturi 50%. Les patients randomisés recevaient soit de l'oxygénothérapie à haut débit par canules nasales (45L/min, FIO₂ 100%) soit un masque facial à haute concentration (15L/min). Le critère d'évaluation principal était le rapport PaO₂/FIO₂ à 1 heure et 24 heures après l'inclusion. Les critères secondaires incluaient le rapport PaO₂/FIO₂ à 6h et 48h, l'échec du traitement et la tolérance du dispositif.

Résultats : dans l'analyse en intention de traiter, sur 90 patients, la moyenne (DS) du rapport PaO₂/FIO₂ était : après 1 heure 113.4 (50,2) dans le groupe MHC vs. 137.8 (57,0) mmHg dans le groupe ONHD (différence moyenne de 24.4, IC 97.5% [2.9 à 45.9], $p = 0.03$), après 24 heures 106.9 (62,6) dans le groupe MHC vs. 129.9 (54,0) mmHg dans le groupe ONHD (différence moyenne de 23.0, IC 97.5% [1.5 to 44.6], $p = 0.004$). Après ajustement, cette différence persistait à 24 heures ($p = 0.04$). Après 6 heures, le rapport PaO₂/FIO₂ était de 108.7 (47,9) dans le groupe MHC vs. 136.0 (45,2) mmHg dans le groupe ONHD. L'utilisation de l'ONHD a permis de diviser par deux le recours à la VNI ($p = 0.007$), d'augmenter la satisfaction ($p = 0.0002$) et de réduire la sécheresse des muqueuses ($p = 0.003$) comparativement au MHC

Conclusion : l'utilisation de l'ONHD par rapport au MHC a permis de diminuer le rapport PaO₂/FIO₂ à 1 heure et 24 heures ainsi que le recours à la VNI dans l'hypoxémie après chirurgie cardiaque.

MOTS-CLES

oxygénothérapie à haut débit par canule nasale, insuffisance respiratoire aigüe, hypoxémie, ventilation non invasive, masque facial haute concentration, chirurgie cardiaque, pontage aorto-coronarien