



**HAL**  
open science

# Exacerbation sévère d'asthme nécessitant la ventilation mécanique invasive à l'ère des techniques modernes de réanimation : une étude rétrospective bicentrique

Antoine Binachon

## ► To cite this version:

Antoine Binachon. Exacerbation sévère d'asthme nécessitant la ventilation mécanique invasive à l'ère des techniques modernes de réanimation : une étude rétrospective bicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03264200

**HAL Id: dumas-03264200**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03264200>**

Submitted on 18 Jun 2021

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

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

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année : 2021

N° : 2021LARE026M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Exacerbation sévère d'asthme nécessitant la ventilation mécanique  
invasive à l'ère des techniques modernes de réanimation : une étude  
rétrospective bicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2021 à 18h  
à La Réunion

**Par Antoine Binachon**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Boukerrou**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Winer**

**Monsieur le Docteur Allou**

**Monsieur le Docteur Di Ascia**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Persichini**

## TABLE DES MATIERES

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Sommaire des tableaux et figures.....</b> | <b>4</b>         |
| <b>Abréviations.....</b>                     | <b>5</b>         |
| <b>Introduction.....</b>                     | <b>6</b>         |
| <b>Objectifs.....</b>                        | <b>13</b>        |
| <b>Article original.....</b>                 | <b>14</b>        |
| <i><b>Introduction.....</b></i>              | <i><b>15</b></i> |
| <i><b>Material and Methods.....</b></i>      | <i><b>16</b></i> |
| <i><b>Results.....</b></i>                   | <i><b>17</b></i> |
| <i><b>Discussion.....</b></i>                | <i><b>21</b></i> |
| <i><b>Conclusion.....</b></i>                | <i><b>24</b></i> |
| <b>Discussion.....</b>                       | <b>28</b>        |
| <b>Conclusion.....</b>                       | <b>36</b>        |
| <b>Annexes.....</b>                          | <b>37</b>        |
| <b>Bibliographie.....</b>                    | <b>41</b>        |
| <b>Serment d’Hippocrate.....</b>             | <b>46</b>        |

## SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1</b> .....   | <b>18</b> |
| Diagramme de flux   |           |
| <b>Tableau 1</b> .....  | <b>19</b> |
| Caractéristiques générales des patients                                       |           |
| <b>Tableau 2</b> .....  | <b>20</b> |
| Caractéristiques et paramètres clinico-biologiques des patients à l'admission |           |
| <b>Tableau 3</b> .....  | <b>21</b> |
| Ratio standardisé de mortalité  |           |
| <b>Tableau A1</b> .....   | <b>37</b> |
| Prise en charge à l'admission   |           |
| <b>Tableau A2</b> .....   | <b>38</b> |
| Caractéristiques des patients ayant eu recours aux thérapies de sauvetage     |           |
| <b>Tableau A3</b> .....   | <b>39</b> |
| Complications   |           |
| <b>Tableau A4</b> .....   | <b>40</b> |
| Caractéristiques des patients décédés   |           |

## **ABREVIATIONS**

ACR : arrêt cardio-respiratoire

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

ESA : exacerbation sévère d'asthme

IGS : indice de gravité simplifié

PEP : pression télé-expiratoire positive

SMR : ratio standardisé de mortalité

VMI : ventilation mécanique invasive

## **INTRODUCTION**

### ***Prévalence***

L'asthme est une pathologie inflammatoire chronique des voies aériennes qui affecte 235 à 300 millions de personnes dans le monde et qui est responsable d'environ 180 000 décès par an [1,3]. En France, l'asthme touche plus de 4 millions de personnes (6 à 7% de la population), avec environ 1 000 décès par an [4]. Le taux de mortalité de l'asthme à l'échelle mondiale ne semble pas diminuer avec le temps [5]. De plus, la prévalence de l'asthme a augmenté ces dernières années, attestant que la maladie demeure un grave problème de santé publique au niveau mondial [1,2]. Des données récentes semblent par ailleurs indiquer que la prévalence de l'asthme va probablement continuer de croître à l'avenir [6].

### ***Physiopathologie & définitions***

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dont l'évolution naturelle est marquée par des épisodes aigus nommés exacerbations. Lors de ces dernières, la bronchoconstriction, l'œdème bronchique et l'hypersécrétion de mucus conduisent à des troubles obstructifs sévères avec limitation du débit expiratoire.

L'exacerbation sévère d'asthme (ESA), parfois qualifiée d'asthme aigu grave, est une exacerbation d'asthme particulière par son niveau d'intensité. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de définition clinique claire et consensuelle d'une ESA [7,9]. Ainsi, les recommandations françaises récentes fournissent une définition pragmatique de l'ESA comme étant une exacerbation d'asthme susceptible de mettre en jeu le pronostic vital et/ou nécessitant une prise en charge urgente [10].

Lors des ESA, l'obstruction bronchique est tellement importante qu'il peut ne pas y avoir de retour à la capacité résiduelle fonctionnelle en fin d'expiration. Ce phénomène va alors générer une hyperinflation dynamique responsable de sérieuses répercussions sur le plan respiratoire ou hémodynamique [11].

Sur le plan respiratoire, les alvéoles surdistendues compriment alors les capillaires pulmonaires, majorant l'espace mort et altérant les échanges gazeux. L'obstruction des voies aériennes quant à elle conduit à de sévères anomalies des rapports ventilation/perfusion responsable d'un effet shunt [12]. De plus, l'hyperinflation dynamique accroît le travail respiratoire, car cette ventilation à haut volume pulmonaire a lieu sur une portion moins compliant et donc plus plate de la courbe pression-volume : un effort plus intense est donc nécessaire pour générer un même volume courant [12]. De manière concomitante, l'horizontalisation du diaphragme le place dans une position mécaniquement moins favorable, altérant sa force de contraction [11]. Si ces conditions persistent, la combinaison d'un travail respiratoire accru et d'une ventilation moins efficace peut conduire rapidement à l'épuisement respiratoire.

Sur le plan hémodynamique, les variations importantes de la pression intrathoracique durant le cycle respiratoire peuvent avoir des répercussions notables. L'augmentation de la pression intrathoracique durant la phase expiratoire peut altérer le retour veineux systémique, engendrant une baisse de la précharge ventriculaire droite puis gauche et *in fine* du volume d'éjection systolique [11]. Durant la phase inspiratoire, la baisse importante de la pression intrathoracique va cette fois augmenter le retour veineux et la précharge ventriculaire droite. La postcharge ventriculaire droite peut aussi être augmentée par la compression des capillaires pulmonaires par les poumons surdistendus. Ce faisant, il peut apparaître alors un tableau de cœur pulmonaire aigu avec dilatation du ventricule droit et apparition d'un bombement du septum interventriculaire vers le ventricule gauche, altérant le remplissage ventriculaire gauche et responsable d'une diminution de l'éjection ventriculaire. Lors des formes sévères, ces facteurs peuvent contribuer à d'importantes chutes de la pression artérielle systolique durant l'inspiration, au-delà des habituels 10 mmHg physiologiques, constaté cliniquement par l'apparition d'un pouls paradoxal [13]. Lors des formes les plus sévères, les poumons surdistendus peuvent également directement comprimer les cavités cardiaques droites réalisant ainsi un tableau de tamponnade responsable d'un état de choc hémodynamique [12].

## ***Recommandations de prise en charge***

Dans un contexte de recommandations françaises datant de 2002 jugées anciennes, du fait d'avancées thérapeutiques récentes, de la publication de nouvelles recommandations internationales [14-16], ainsi que du besoin d'optimiser les pratiques sur le terrain, la Société de Réanimation de Langue Française et la Société Française de Médecine d'Urgence ont publié en 2018 des recommandations communes sur la prise en charge de l'ESA [10]. Ces recommandations constituent donc à ce jour une synthèse exhaustive des données les plus récentes de la littérature. Les principaux points développés dans ces recommandations sont résumés ci-dessous :

- Le diagnostic d'ESA est avant tout clinique. Une radiographie du thorax est à réaliser en cas de doute diagnostique pour éliminer les diagnostics différentiels. Les gaz du sang (veineux ou artériels) sont utiles en cas de non-réponse aux traitements. Concernant les critères de sévérité associés à un sur-risque de mortalité et/ou d'admission en réanimation, il convient de les rechercher afin d'optimiser l'orientation du patient : antécédent d'hospitalisation en service de médecine ou en réanimation, antécédent de recours à la ventilation mécanique pour ESA, prise récente de corticoïdes oraux, consommation importante ou croissante de bêta-2 mimétiques, âge supérieur à 70 ans, difficulté à parler, troubles de la conscience, état de choc, fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute ainsi que l'existence d'arguments en faveur d'une pneumopathie infectieuse.
- Concernant l'orientation du patient, il est suggéré que l'admission en réanimation soit discutée précocement et au cas par cas.
- Concernant le traitement pharmacologique, il faut privilégier l'administration en nébulisation continue des bêta-2 mimétiques plutôt qu'en administration discontinue au cours de la première heure. La voie intraveineuse n'est pas à retenir en première intention car associée à plus d'effets secondaires sans plus de bénéfice clairement démontré. Un traitement anticholinergique inhalé est à associer au traitement par bêta-2 mimétiques, avec une posologie maximum de 0,5 mg de bromure d'ipratropium toutes les 8 heures, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables (bouche sèche,



tremblements, nausées, céphalées ou agitation) sur des doses initiales plus fréquentes, sans bénéfice associé prouvé.

- Il faut administrer précocement une corticothérapie systémique, intraveineuse ou per os, à la posologie de 1 mg/kg d'équivalent méthylprednisolone (maximum 80 mg, les plus hautes doses n'ayant pas démontré leur supériorité).
- L'administration de sulfate de magnésium, par voie intraveineuse ou inhalée, n'a pas formellement fait la preuve d'une efficacité clinique, et son administration systématique n'est de fait pas recommandée. Les résultats dans la littérature sont en effet discordants, mais il convient de souligner qu'un certain nombre de travaux suggèrent malgré tout une efficacité plus importante chez les patients les plus graves [17-21].
- Il convient de ne pas administrer systématiquement d'antibiothérapie, hormis en cas de pneumonie bactérienne, suspectée sur les habituels critères cliniques, radiologiques et biologiques.
- Concernant les modalités d'oxygénothérapie et de ventilation, il faut administrer une oxygénothérapie titrée pour un objectif de saturation pulsée en oxygène de 94 à 98%, sachant que les patients présentant une ESA sont souvent peu hypoxémiques. La place de la ventilation non invasive et de l'oxygénothérapie à haut débit nasale n'est pas déterminée, les experts n'étant pas en mesure de proposer une recommandation pour l'utilisation de la ventilation non invasive dans l'ESA. Concernant la ventilation non invasive, les études sur la question sont disparates et de faible niveau de preuve, et une revue systématique Cochrane a conclu que les données étaient insuffisantes pour juger de son efficacité sur des critères de jugement robustes tels que la mortalité, l'intubation, l'amélioration gazométrique et la durée d'hospitalisation [22]. Quant à l'oxygénothérapie à haut débit nasale, elle n'a pas été évaluée à ce jour dans cette indication.
- Le recours à l'intubation est préconisée sur des critères cliniques, en cas d'échec d'un traitement médical bien conduit ou en cas de présentation clinique grave d'emblée (troubles de conscience, bradypnée).
- Les modalités recommandées pour la ventilation invasive sont de réduire le volume courant, la fréquence respiratoire ainsi que la pression télé-

expiratoire positive (PEP), et d'augmenter le débit inspiratoire, de façon à limiter la pression de plateau et à prévenir le risque de surdistension thoracique. En termes de valeurs limites, il s'agit donc de limiter le volume courant à 6-8 ml/kg [23,24] en conservant une fréquence respiratoire supérieure à 14 cycles par minute [23] et en augmentant le débit d'insufflation à 60-80 L/min [25]. L'augmentation du débit d'insufflation permet d'allonger au maximum le temps expiratoire [26]. Le mode en volume contrôlé est à privilégier. La PEP doit être maintenue inférieure ou égale à 5 cmH<sub>2</sub>O et le maintien d'une pression de plateau inférieure à 30 cmH<sub>2</sub>O est associé à un meilleur pronostic [27]. L'ensemble de ces réglages abouti à une diminution de la ventilation minute et s'accompagne donc habituellement d'une hypercapnie parfois élevée qu'il convient de tolérer (sauf en cas de situation à risque d'hypertension intracrânienne, à savoir un œdème cérébral, un traumatisme crânien ou une masse intracérébrale).

- Une sédation profonde (score *Richmond Agitation Sedation Scale* à -4 ou -5) est préconisée à la phase initiale de la ventilation mécanique invasive ainsi qu'une curarisation chez les patients les plus sévères.
- Il n'existe à ce jour pas assez de données pour formuler des recommandations concernant le recours à une administration continue de kétamine ou d'agents halogénés pour la sédation, dont l'utilisation pourrait sembler bénéfique du fait de leurs propriétés bronchodilatatrices.
- L'utilisation de l'hélium à la place de l'air comme gaz vecteur des nébulisations peut sembler séduisante (sa viscosité plus élevée favorise un flux gazeux plus laminaire et optimise ainsi le dépôt bronchique des bronchodilatateurs) mais les études sur la question sont très hétérogènes et ne permettent pas de conclure.
- Enfin, concernant la place de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), les experts suggèrent de discuter avec un centre expert en cas d'acidose respiratoire et/ou d'hypoxémies sévères réfractaires au traitement médical et à une ventilation mécanique bien conduite.

## ***Recours à la ventilation mécanique invasive***

Les patients présentant une ESA peuvent ainsi dans de rares cas (environ 1 à 4%) nécessiter un recours à la ventilation mécanique invasive (VMI) [28-30]. Comme mentionné précédemment, les indications d'intubation pour mise sous VMI sont essentiellement cliniques : échec d'un traitement médical bien conduit ou présentation clinique grave d'emblée, telle qu'un arrêt respiratoire ou cardiaque, des troubles de conscience, ou encore un épuisement extrême [31,32]. Les modalités de ventilation d'un patient en ESA peuvent s'avérer complexe à mettre en oeuvre, et le régime de pression positive peut conduire à majorer l'hyperinflation dynamique intrinsèque à la physiopathologie de la maladie, avec possibilité de collapsus hémodynamique et/ou de potentiels barotraumatismes [11].

L'hyperinflation dynamique sous ventilation mécanique, appelée auto-PEP, ou PEP intrinsèque, se traduit sur la courbe débit/temps du respirateur artificiel par une absence de retour du débit expiratoire à la ligne de base avant l'inspiration suivante, et peut être quantifiée en réalisant une pause télé-expiratoire chez le patient lourdement sédaté et/ou curarisé : sur la courbe pression/temps, la valeur de la PEP intrinsèque est représentée par la pression totale mesurée lors de la pause, à laquelle on soustrait la PEP extrinsèque [32]. Les réglages du ventilateur détaillés dans les recommandations suscitées tendent à minimiser cette auto-PEP pour éviter ses effets adverses : on parle alors d'hypoventilation contrôlée ou d'hypercapnie permissive. L'objectif de la ventilation mécanique n'est alors pas l'amélioration ou la normalisation à tout prix des paramètres gazométriques du patient mais une solution de relais des muscles respiratoires sans autre objectif que d'assurer une oxygénation tissulaire correcte en minimisant le risque barotraumatique et de collapsus circulatoire, le temps que le traitement médical associé devienne efficace [26].

## ***Mortalité***

La mortalité des patients atteints d'ESA intubés et placés sous VMI varie considérablement d'une étude à l'autre. Dans une large revue de littérature d'études menées entre 1977 et 2001, McFadden et al. retrouvaient un taux de mortalité

variant de 0% à 38%, avec un taux de mortalité moyen de 8% [7]. Des études plus récentes retrouvent un taux de mortalité entre 0 et 8% [33-37]. Les raisons de tels écarts ne sont pas toujours claires. L'une des raisons est probablement le manque d'homogénéité des patients, certaines études recrutant tous patients atteints d'ESA hospitalisés en réanimation [7,34,36], certaines incluant des patients sous VMI ou sous ventilation non invasive [30,37], et d'autres n'incluant que les patients intubés sous VMI [33,35]. De plus, la plupart des études examinées dans la revue de littérature de McFadden et al. sont de petite taille, avec une moyenne de 40 patients par étude [7]. Enfin, certaines des études rapportant un taux de mortalité élevé sont anciennes, ce qui suggère que les patients recrutés n'ont peut-être pas bénéficié de toutes les techniques modernes disponibles de nos jours. En effet, des thérapies d'exception comme l'ECMO sont désormais utilisées pour traiter les détresses respiratoires réfractaires, avec des résultats prometteurs dans le cas des patients atteints d'ESA [38].

## **OBJECTIFS**

Au vu de ces éléments disparates concernant les patients atteints d'ESA nécessitant l'intubation et la mise sous VMI, cette étude rétrospective et bicentrique a été mise en œuvre.

Les principaux objectifs étaient de déterminer la mortalité intra-hospitalière et d'en étudier les facteurs associés.

L'objectif secondaire était de comparer la mortalité de ces patients à celle des patients admis en réanimation pour d'autres types de détresse respiratoire.

Enfin, cette étude visait à décrire : (I) les principales caractéristiques de ces patients ; (II) la prise en charge thérapeutique à l'admission ; (III) l'utilisation de thérapies d'exception telles que l'ECMO ; (IV) les diverses complications rencontrées en réanimation.

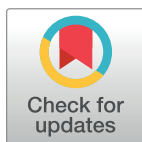
## RESEARCH ARTICLE

# Acute severe asthma requiring invasive mechanical ventilation in the era of modern resuscitation techniques: A 10-year bicentric retrospective study

Antoine Binachon<sup>1,2</sup>, Adeline Grateau<sup>1</sup>, Nicolas Allou<sup>1</sup>, Cyril Ferdynus<sup>3,4</sup>, Jérôme Allyn<sup>1</sup>, Laurence Dangers<sup>1</sup>, Olivier Martinet<sup>1</sup>, Véronique Boisson<sup>2</sup>, Alexandre Gauthier<sup>2</sup>, Julien Jabot<sup>1</sup>, Romain Persichini<sup>1\*</sup>

**1** Médical–Surgical Intensive Care Unit, CHU Felix-Guyon, Saint-Denis, La Réunion, France, **2** Medical–Surgical Intensive Care Unit, CHU Sud-Réunion, Saint-Pierre, La Réunion, France, **3** Methodological Support and Biostatistics Unit, CHU Felix-Guyon, Saint-Denis, La Réunion, France, **4** INSERM, CIC 1410, Saint-Pierre, La Réunion France

\* [romain.persichini@hotmail.fr](mailto:romain.persichini@hotmail.fr)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Binachon A, Grateau A, Allou N, Ferdynus C, Allyn J, Dangers L, et al. (2020) Acute severe asthma requiring invasive mechanical ventilation in the era of modern resuscitation techniques: A 10-year bicentric retrospective study. *PLoS ONE* 15 (10): e0240063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063>

**Editor:** Corstiaan den Uil, Erasmus Medical Center, NETHERLANDS

**Received:** July 3, 2020

**Accepted:** September 17, 2020

**Published:** October 2, 2020

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063>

**Copyright:** © 2020 Binachon et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

## Abstract

### Purpose

Patients with acute severe asthma (ASA) may in rare cases require invasive mechanical ventilation (IMV). However, recent data on this issue are lacking.

### Materials and methods

In this retrospective and bicentric study conducted on a 10 year period, we investigate the in-hospital mortality in patients with ASA requiring IMV. We compare this mortality to that of patients with other types of respiratory distress using a standardized mortality ratio (SMR) model.

### Results

Eighty-one episodes of ASA requiring IMV were evaluated. Factors significantly associated with in-hospital mortality were cardiac arrest on day of admission, cardiac arrest as the reason for intubation, absence of decompensation risk factors, need for renal replacement therapy on day of admission, and intubation in pre-hospital setting. Non-survivors had higher SAPS II, SOFA, creatinine and lactate levels as well as lower blood pressure, pH, and HCO<sub>3</sub> on day of admission. In-hospital mortality was 15% (n = 12). Compared to a reference population of 2,670 patients, the SMR relative to the SAPS II was very low at 0.48 (95% CI, 0.25–0.84). The only factor independently associated with in-hospital mortality was cardiac arrest on day of admission. In-hospital mortality was 69% in patients with cardiac arrest on day of admission and 4% in others (p < 0.01). Salvage therapies were given to 7 patients, sometimes in combination with each other: ECMO (n = 6), halogenated gas (n = 1) and anti-IL5 antibody (n = 1). Death occurred in only 2 of these 7 patients, both of whom had cardiac arrest on day of admission.

**Funding:** The author(s) received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Conclusion

Nowadays, the mortality of patients with ASA requiring IMV is low. Death is due to multi-organ failure, with cardiac arrest on day of admission being the most important risk factor. In patients who did not have cardiac arrest on day of admission the mortality is even lower (4%) which allows an aggressive management.

## Introduction

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract that affects 235 to 300 million people worldwide and that is responsible for approximately 180,000 deaths annually [1–3]. In France, asthma affects more than 4 million people (6–7% of the population), with approximately 1,000 deaths per year [4]. The worldwide mortality rate of asthma does not seem to decrease over time [5]. Moreover, the prevalence of asthma has been increasing in recent years, indicating that the disease remains a serious global health problem [1, 2]. The prevalence of asthma may even increase in the future with increasing population migration around the world [6].

Acute severe asthma (ASA) is an asthma attack that does not respond to usual treatment and that can potentially lead to respiratory distress and death. However, there is no clear and consensual clinical definition of ASA at present [7–9]. Accordingly, recent French recommendations provide a pragmatic definition of ASA as any asthma exacerbation that is life-threatening or requires emergency management or both [10].

Patients with ASA may in rare cases (approximately 1% to 4%) require invasive mechanical ventilation (IMV) [11–13]. Indications for intubation and IMV are not well defined, but include respiratory or cardiac arrest, coma and extreme exhaustion, but also hypercapnia with severe acidosis despite optimal treatment [14, 15]. The mortality of patients with ASA requiring IMV varies considerably between studies. In a large review of studies conducted between 1977 and 2001, the mortality rate ranged from 0% to 38%, with a mean mortality rate of 8% [7]. More recent studies found mortality rates ranging from 0% to 8% [16–20]. The reasons for these discrepancies are not clear. One reason may be the lack of patient homogeneity, with some studies recruiting all patients with ASA hospitalized in the intensive care unit (ICU) [7, 17, 19], some studies including patients undergoing either invasive or non-invasive ventilation [13, 20], and finally others including only intubated patients [16, 18]. Moreover, most of the studies examined in the review by McFadden et al. are small, with an average of 40 patients per study [7]. Finally, some of the studies reporting a high mortality rate are old, which suggests that recruited patients may not have benefitted from all of the modern techniques that are available today. Indeed, salvage therapies such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are now used to treat refractory respiratory distress, with promising results in the case of patients with ASA [21].

In view of these elements concerning patients with ASA requiring IMV in the era of modern resuscitation techniques, this retrospective and bicentric study has been implemented. The main objectives were to determine the in-hospital mortality and to investigate the factors associated with this in-hospital mortality. The secondary objective was to compare the mortality of these patients to that of patients with other types of respiratory distress encountered in the ICU. Finally, this study aimed to describe: (I) the main characteristics of these patients; (II) the therapeutic management at admission; (III) the use of salvage therapies such as ECMO; (IV) and the complications encountered in ICU.

## Materials and methods

### Study design and population

This study retrospectively analyzed patients hospitalized for ASA in 1 of the 2 ICUs of the French overseas territory of Reunion Island over a 10-year period (from January 2008 to December 2017). All hospitalized adult patients ( $\geq 18$ -year-old) who received a primary diagnosis of ASA requiring IMV were included. The 2 ICUs involved in this study, the University Teaching Hospital of Saint-Denis and the University Teaching Hospital of Saint-Pierre, are the only healthcare facilities of Reunion Island (850,000 inhabitants according to the last census) where patients can receive prolonged IMV. Patients were admitted to ICU either directly from home by the pre-hospital medical team or from 1 of the 4 emergency departments of the island.

The electronic database of the 2 ICUs was reviewed to identify eligible patients. Medical records were then analyzed to confirm that patients had been well diagnosed with ASA. For instance, all records of patients requiring mechanical ventilation for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure were specifically excluded. Medical records were analyzed by 2 investigators (AB, AG) to ensure that patients satisfied these inclusion criteria. Disagreements between the 2 principal investigators were resolved after discussion with a third investigator (RP).

### Data collection

The following patient characteristics were recorded: age, gender, height, weight, smoking, alcohol and/or drug abuse, chronic diseases, duration of asthma, presence of atopy, asthma treatment, previous hospitalization(s) for ASA requiring IMV or not, and compliance to treatment. Decompensation risk factor(s), intubation management (location and indications), vital signs on admission (blood pressure, heart rate, pulse oxygen saturation, temperature) were also recorded. Laboratory results (including blood gas results) were recorded on admission to ICU. Severity and comorbidity scores (Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)) on the day of admission were calculated. Occurrence of cardiac arrest on the day of admission was investigated carefully based on medical records.

Data on the medical management of patients on the day of admission were collected. These data included: medications used for sedation, hemodynamic support, specific asthma treatment (all types of bronchodilators, corticosteroids, neuromuscular blockade, ketamine, and intravenous magnesium sulfate), mechanical ventilator settings, fluid administration, and use of renal replacement therapy. Data on the use of various types of salvage therapies (ECMO, halogenated gas, immunotherapy, or any other unconventional treatment), including indications for treatment, were also gathered. Indications for ECMO support were decided on a case-by-case basis. Indeed, because ASA is a very rare indication for ECMO, there is no specific protocol for the administration of ECMO in patients with ASA, unlike what is the case for patients with refractory ARDS. It should be noted that a mobile ECMO team is available in Reunion Island. Finally, we recorded the complications encountered during ICU stay, namely: ICU-acquired weakness, barotrauma, ventilator-associated pneumonia or other ICU-acquired infections, shock related to ASA (cardiac tamponade due to gas trapping), severe atelectasis, myocardial ischemia, and severe cardiac arrhythmia. The rate of tracheotomy was also recorded.



## Ethical and legal considerations

According to French law, no informed consent is necessary for the extraction of anonymous data or for the anonymous analysis of patients' medical records. This study was approved by the Ethics Committee of the "Société de Réanimation de Langue Française" (# CE SRLF 18–10). This study was approved by the French National Commission on Informatics and Liberty (# 2184166v0). This study follows the STROBE statement recommendations (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology).

## Data analysis

Patients' characteristics were expressed as frequencies and proportions for categorical variables and as medians and interquartile ranges for quantitative variables. Bivariate comparisons were performed using Pearson's Chi-Square test or Fisher's exact test for qualitative data and Student's t-test or the Mann-Whitney test for quantitative data, as appropriate. Backward logistic regression was conducted to determine the factors associated with in-hospital mortality. All factors associated with a p-value < 0.20 in bivariate analysis were entered in the model and then removed if they did not reach the significance level of  $p < 0.05$ . Adjusted Odds Ratios and their 95% Confidence Intervals were estimated. All tests were performed with a 2-tailed type I error of 5%. All analyses were made using SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

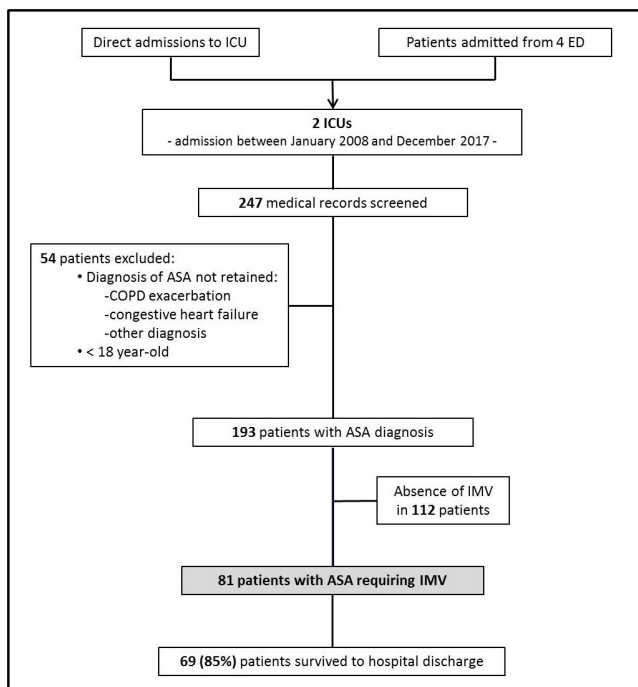
A reference population was created to compare the mortality of ASA to that of other types of respiratory distress. The respiratory distress group was composed of patients with a primary diagnosis of hypoxemic respiratory distress, hypercapnic respiratory distress, acute respiratory distress syndrome, or ASA. Medical records were selected based on the International Classification of Diseases, 10th Edition, coding. Inclusion was limited to patients requiring IMV who were hospitalized during the same period (from January 2008 to December 2017) and in the same 2 Reunion Island ICUs as patients hospitalized for ASA. Finally, the observed mortality of ASA was compared to the expected mortality according to the reference population using a standardized mortality ratio (SMR). The SMR was calculated from SAPS II quartile of the reference population with any type of respiratory distress.

## Results

A total of 81 patients with ASA requiring IMV were admitted to 1 of the 2 Reunion Island ICUs between January 2008 and December 2017 (Fig 1). The estimated incidence of patients with ASA requiring IMV was 5 per 1,000 patients admitted to the 2 ICUs. Table 1 shows patient's general characteristics and history of asthma. The majority of the 81 patients were female (64%) and rather young (49 [42–60] years old). All patients were known to have asthma. Atopy was found in 87% of the patients, and the diagnosis of asthma was made 21 [13–31] years earlier. A quarter of the patients had a previous episode of ASA that required IMV. Usual treatments for asthma were mainly short-acting beta-agonists (91%) and inhaled corticosteroids (73%). However, 27% ( $n = 22$ ) of the patients had no treatment for asthma. The main comorbidities (which were often multiple) were smoking, diabetes, chronic alcohol abuse, chronic obstructive pulmonary disease, immunosuppressive therapy (including systemic corticosteroids), and chronic renal failure. The majority of patients had no comorbidities (58%).

## Characteristics of patients at admission and ASA risk factors

In almost half of the cases, no decompensation risk factors were found. Identified decompensation risk factors were: bacterial or viral pneumonia (15%), acute bronchitis (14%), cessation



**Fig 1. Flowchart of patient selection.** ICU: intensive care unit; ED: emergency department; ASA: acute severe asthma; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IMV: invasive mechanical ventilation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063.g001>

of asthma treatment (12%), exposure to allergens (10%), and non-respiratory sepsis (4%). The location of intubation was mainly the emergency department (54%), followed by the pre-hospital setting (24%) and the ICU (22%). Intubation was performed in 74 patients (91%) on day 1, in 6 patients (7%) on day 2, and in 1 patient (1%) on day 3. The main intubation criteria were: signs of respiratory exhaustion, hypercapnia, hypoxemia, altered state of consciousness, and cardiac arrest. The SAPS II was 40 [30–54] and the SOFA score was 5 [2–7]. Thirteen patients presented a cardiac arrest on the day of admission (6 patients in the pre-hospital setting, 6 in the emergency department, and 1 in the ICU). All other characteristics at admission and risk factors are presented in Table 2.

### Therapeutic management on the day of admission

The majority of the patients were treated with a short-acting beta-agonist (96%), often in association with a short-acting muscarinic antagonist (87%). Short-acting agonists were always administered with a nebulizer. Intravenous short-acting beta-agonists were given to only 8% of the patients. Systemic corticosteroids were administered to 83% of the patients. The majority of patients (65%) received continuous neuromuscular blockade on the day of admission. Nearly half of the patients (45%) had hemodynamic failure that required infusion of catecholamines (sometime in combination with each other) on the day of admission: norepinephrine was given to 39% of the patients, epinephrine to 23% of the patients, and dobutamine to none of the patients. To note, adrenalin was used when both Beta1 and Beta2 effects were needed (inotropic effect and bronchodilator effect). Only 5% of the patients needed renal replacement therapy on the day of admission. Patients received 1,000 [0–1,750] mL of fluids on the day of admission. Mechanical ventilator settings on the day of admission were as follows: a tidal volume of 405 [375–455] mL, a respiratory rate of 15 [12–16] breaths/min, a positive end-

**Table 1. Patients' general characteristics and history of asthma according to in-hospital survival status.**

| Variables                            | All patients (n = 81) |                       | Survivors (n = 69) |                       | Non-survivors (n = 12) |                       | p           |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------|
|                                      | DA (n)                | Median [IQR] or n (%) | DA (n)             | Median [IQR] or n (%) | DA (n)                 | Median [IQR] or n (%) |             |
| Age (years)                          | 81                    | 49 [42–60]            | 69                 | 49 [42–57]            | 12                     | 57 [42–70]            | 0.23        |
| Male gender                          | 81                    | 29 (36%)              | 69                 | 28 (47%)              | 12                     | 1 (8%)                | <b>0.05</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 59                    | 24.9 [21.2–27.8]      | 52                 | 24.8 [21.2–27.7]      | 7                      | 27.0 [24.8–31.2]      | 0.25        |
| Smoking                              | 80                    | 33 (41%)              | 68                 | 29 (43%)              | 12                     | 4 (33%)               | 0.75        |
| Alcoholism                           | 81                    | 17 (21%)              | 69                 | 15 (22%)              | 12                     | 2 (17%)               | 1.00        |
| Cannabis use                         | 81                    | 8 (10%)               | 69                 | 7 (10%)               | 12                     | 1 (8%)                | 1.00        |
| Comorbidities                        |                       |                       |                    |                       |                        |                       |             |
| Cirrhosis                            | 81                    | 2 (3%)                | 69                 | 1 (1%)                | 12                     | 1 (8%)                | 0.28        |
| Diabetes                             | 81                    | 21 (26%)              | 69                 | 17 (25%)              | 12                     | 4 (33%)               | 0.50        |
| COPD                                 | 81                    | 8 (10%)               | 69                 | 8 (12%)               | 12                     | 0 (0%)                | 0.60        |
| Chronic renal failure                | 81                    | 4 (5%)                | 69                 | 2 (3%)                | 12                     | 2 (17%)               | 0.10        |
| Cancer                               | 81                    | 1 (1%)                | 69                 | 1 (1%)                | 12                     | 0 (0%)                | 1.00        |
| Immunosuppressive therapy            | 81                    | 5 (6%)                | 69                 | 3 (4%)                | 12                     | 2 (17%)               | 0.16        |
| No comorbidities                     | 81                    | 47 (58%)              | 69                 | 41 (59%)              | 12                     | 6 (50%)               | 0.54        |
| Atopy                                | 38                    | 33 (87%)              | 33                 | 28 (84.8%)            | 5                      | 5 (100%)              | 1.00        |
| Onset of asthma symptoms (years)     | 45                    | 21 [13–31]            | 38                 | 20 [11–30]            | 7                      | 38 [14–46]            | <b>0.04</b> |
| Compliance to usual asthma treatment | 69                    | 38 (55%)              | 60                 | 34 (57%)              | 9                      | 4 (44%)               | 0.72        |
| Previous hospitalization in ICU      | 81                    | 28 (35%)              | 69                 | 23 (33%)              | 12                     | 5 (42%)               | 0.74        |
| with invasive mechanical ventilation | 81                    | 20 (25%)              | 69                 | 18 (26%)              | 12                     | 2 (17%)               | 0.72        |
| Usual asthma treatment               |                       |                       |                    |                       |                        |                       |             |
| Long-acting beta agonist             | 81                    | 56 (69%)              | 69                 | 50 (73%)              | 12                     | 6 (50%)               | 0.17        |
| Short-acting beta agonist            | 81                    | 74 (91%)              | 69                 | 63 (91%)              | 12                     | 11 (92%)              | 1.00        |
| Long-acting muscarinic antagonist    | 81                    | 14 (17%)              | 69                 | 13 (19%)              | 12                     | 1 (8%)                | 0.68        |
| Inhaled corticosteroid               | 81                    | 59 (73%)              | 69                 | 52 (75%)              | 12                     | 7 (58%)               | 0.29        |
| Systemic corticosteroid              | 81                    | 12 (15%)              | 69                 | 10 (15%)              | 12                     | 2 (17%)               | 1.00        |
| Leukotriene-Receptor Antagonist      | 81                    | 19 (24%)              | 69                 | 17 (25%)              | 12                     | 2 (17%)               | 0.72        |
| Anti-IgE therapy                     | 81                    | 8 (10%)               | 69                 | 7 (10%)               | 12                     | 1 (8%)                | 1.00        |

DA: data available; IQR: interquartile range; BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICU: intensive care unit.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063.t001>

expiratory pressure of 2 [0–5] cmH<sub>2</sub>O, and a FiO<sub>2</sub> of 60 [50–100] %. These results are summarized in [S1 Table](#) (Supplemental Digital Content).

### Salvage therapies

Salvage therapies were given to 7 patients, sometimes in combination with each other: ECMO was given to 6 patients, halogenated gas to 1 patient, and anti-IL5 antibody (mepolizumab) to 1 patient. The characteristics and outcome of these 7 patients are shown in [S2 Table](#).

### Outcome

Nearly half of the patients experienced complications: 25% of the patients had ventilator-associated pneumonia, 15% had other ICU-acquired infections, 7% had severe atelectasis requiring specific management, 6% had ICU-acquired weakness, 6% had severe cardiac arrhythmia, 6% had myocardial ischemia, 6% had shock related to ASA, and 5% had barotrauma (pneumothorax, pneumomediastinum, or subcutaneous emphysema). The rate of tracheostomy was 7%.

Table 2. Characteristics of patients and organ failure on the day of admission according to in-hospital survival status.

| Variables  | All patients (n = 81) |                       | Survivors (n = 69) |                       | Non-survivors (n = 12) |                       | p             |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------|
|  | DA (n)                | Median [IQR] or n (%) | DA (n)             | Median [IQR] or n (%) | DA (n)                 | Median [IQR] or n (%) |               |
| Decompensation risk factor   |                       |                       |                    |                       |                        |                       |               |
| Non-compliance to treatment  | 81                    | 10 (12%)              | 69                 | 10 (15%)              | 12                     | 0 (0%)                | 0.34          |
| Exposure to allergens  | 81                    | 8 (10%)               | 69                 | 8 (12%)               | 12                     | 0 (0%)                | 0.60          |
| Pneumonia (viral or bacterial)                                       | 81                    | 12 (15%)              | 69                 | 9 (13%)               | 12                     | 3 (25%)               | 0.37          |
| Bronchitis   | 81                    | 11 (14%)              | 69                 | 11 (16%)              | 12                     | 0 (0%)                | 0.20          |
| Non-respiratory sepsis   | 81                    | 3 (4%)                | 69                 | 3 (4%)                | 12                     | 0 (0%)                | 1.00          |
| Unknown  | 81                    | 40 (49%)              | 69                 | 31 (45%)              | 12                     | 9 (75%)               | <b>0.05</b>   |
| Location of intubation   |                       |                       |                    |                       |                        |                       |               |
| Pre-hospital setting   | 81                    | 19 (24%)              | 69                 | 12 (17%)              | 12                     | 7 (58%)               | <b>0.05</b>   |
| ED   | 81                    | 44 (54%)              | 69                 | 41 (59%)              | 12                     | 3 (25%)               | <b>0.03</b>   |
| ICU  | 81                    | 18 (22%)              | 69                 | 16 (23%)              | 12                     | 2 (17%)               | 1.00          |
| Intubation criteria  |                       |                       |                    |                       |                        |                       |               |
| Cardiac arrest   | 81                    | 11 (14%)              | 69                 | 4 (6%)                | 12                     | 7 (58%)               | < <b>0.01</b> |
| Shock  | 81                    | 5 (6%)                | 69                 | 3 (4%)                | 12                     | 2 (17%)               | 0.16          |
| Sign of respiratory exhaustion                                       | 81                    | 54 (67%)              | 69                 | 49 (71%)              | 12                     | 5 (42%)               | 0.09          |
| Hypoxemia  | 81                    | 24 (30%)              | 69                 | 22 (32%)              | 12                     | 2 (17%)               | 0.49          |
| Hypercapnia  | 81                    | 41 (51%)              | 69                 | 37 (54%)              | 12                     | 4 (33%)               | 0.19          |
| Coma   | 81                    | 20 (25%)              | 69                 | 19 (28%)              | 12                     | 1 (8%)                | 0.28          |
| Vital signs on admission to ICU                                      |                       |                       |                    |                       |                        |                       |               |
| SAP (mmHg)   | 78                    | 122 [104–154]         | 68                 | 124 [106–157]         | 10                     | 102 [90–124]          | <b>0.01</b>   |
| DAP (mmHg)   | 78                    | 69 [60–82]            | 68                 | 69 [61–85]            | 10                     | 60 [57–70]            | <b>0.03</b>   |
| Heart rate (/min)  | 80                    | 113 [100–123]         | 69                 | 115 [102–124]         | 11                     | 100 [90–117]          | 0.07          |
| Saturation (%)   | 80                    | 99 [96–100]           | 69                 | 99 [97–100]           | 11                     | 98 [94–100]           | 0.54          |
| Temperature (°C)   | 79                    | 36.1 [35.4–36.8]      | 68                 | 36.1 [35.6–36.8]      | 11                     | 35.4 [33.4–36.5]      | <b>0.05</b>   |
| Biology on admission to ICU  |                       |                       |                    |                       |                        |                       |               |
| Platelets (G/L)  | 78                    | 251 [200–297]         | 67                 | 249 [205–298]         | 11                     | 259 [157–273]         | 0.69          |
| Total bilirubin (mmol/L)   | 64                    | 6.0 [4.5–10.5]        | 56                 | 6.0 [5.0–10.5]        | 8                      | 5.0 [4.0–10.0]        | 0.62          |
| Creatinine (μmol/L)  | 80                    | 79.5 [66.0–105.0]     | 69                 | 76.0 [65.0–92.0]      | 11                     | 121.0 [90.0–148.0]    | < <b>0.01</b> |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)  | 80                    | 153 [100–233]         | 69                 | 148 [102–230]         | 11                     | 163 [82–299]          | 0.82          |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)   | 80                    | 66.5 [54.0–86.0]      | 69                 | 66.0 [54.0–87.0]      | 11                     | 72.0 [54.0–85.0]      | 0.68          |
| pH   | 80                    | 7.16 [7.08–7.25]      | 69                 | 7.18 [7.11–7.25]      | 11                     | 7.01 [6.84–7.10]      | < <b>0.01</b> |
| Lactate (mmol/L)   | 78                    | 2.3 [1.5–4.0]         | 68                 | 2.2 [1.3–3.5]         | 10                     | 9.3 [2.9–15.0]        | < <b>0.01</b> |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)                               | 80                    | 24.5 [21.0–29.0]      | 69                 | 25.0 [21.6–29.0]      | 11                     | 21.3 [15.0–26.0]      | <b>0.03</b>   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio                             | 67                    | 296 [170–370]         | 58                 | 296 [184–370]         | 9                      | 269 [108–299]         | 0.25          |
| SAPS II  | 81                    | 40 [30–54]            | 69                 | 39 [28–50]            | 12                     | 66 [54–79]            | < <b>0.01</b> |
| SOFA   | 81                    | 5 [2–7]               | 69                 | 4 [2–7]               | 12                     | 10 [6–11]             | < <b>0.01</b> |
| Cardiac arrest on day of admission (pre-hospital setting, ED or ICU) | 81                    | 13 (16%)              | 69                 | 4 (6%)                | 12                     | 9 (75%)               | < <b>0.01</b> |

DA: data available; IQR: interquartile range; ED: emergency department; ICU: intensive care unit; SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure; SAPS: simplified acute physiology score; SOFA: sequential organ failure assessment.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063.t002>

Hospital and ICU length of stay was 13 [8–17] and 7 [4–12] days, respectively, with IMV being administered for a period of 4 [2–9] days. These data are summarized in S3 Table.

In-ICU mortality was 14% (n = 11) and in-hospital mortality was 15% (n = 12). One death occurred in the medical ward after ICU discharge due to hypoxic cardiac arrest caused by a

**Table 3. Standardized mortality ratio of patients with acute severe asthma relative to the SAPSII compared to a reference population of patients with any type of respiratory distress.**

| SAPS II per quartile | Nb of patients in the Respiratory Distress cohort | Mortality in the Respiratory Distress cohort | Nb of patients in the ASA cohort | Expected Nb of deaths in the ASA cohort | Observed Nb of deaths in the ASA cohort |
|----------------------|---|--|----------------------------------|---|---|
| < 39                 | 644   | 19.6%  | 33                               | 6.46                                    | 2                                       |
| 39–51                | 677   | 25.8%  | 22                               | 5.69                                    | 0                                       |
| 52–66                | 661   | 38.1%  | 15                               | 5.72                                    | 4                                       |
| > 66                 | 688   | 64.8%  | 11                               | 7.13                                    | 6                                       |
| <b>Total</b>         | <b>2,670</b>                                      | <b>37.4%</b>                                 | <b>81</b>                        | <b>25</b>                               | <b>12</b>                               |

Calculation of the **Standardized Mortality Ratio** = (12/25) = **0.48 (95%CI, 0.25–0.84)**.

SAPS II quartiles were defined according to a reference population of 2,670 patients with any type of respiratory distress requiring IMV, who were hospitalized during the same period (from January 2008 to December 2017) and in the same 2 ICUs as patients hospitalized for ASA.

The respiratory distress group was defined by a primary diagnosis of hypoxemic respiratory distress, hypercapnic respiratory distress, acute respiratory distress syndrome or ASA.

SAPS: simplified acute physiology score; ASA: acute severe asthma.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240063.t003>

tracheostomy mucus plug. The characteristics and in-hospital evolution of the 12 non-surviving patients are presented in [S4 Table](#).

A total of 2,670 patients with any type of respiratory distress requiring IMV were identified to create the reference population. [Table 3](#) presents the SMR of patients with ASA for each quartile of SAPS II of the reference population. Compared to this population, the SMR of patients with ASA relative to the SAPS II was very low at 0.48 (95%CI, 0.25–0.84).

### Factors associated with in-hospital mortality

Factors associated with in-hospital mortality in bivariate analysis are presented in [Tables 1, 2, S1 and S3](#). Non-survivors were more likely to be women with longer duration of asthma. Cardiac arrest on the day of admission, cardiac arrest as the reason for intubation, need for renal replacement therapy on the day of admission, absence of decompensation risk factors, and intubation in the pre-hospital setting were significantly associated with in-hospital mortality. By contrast, intubation in the emergency department was associated with survival. Compared to survivors, non-survivors had higher SAPS II, SOFA, creatinine levels, and lactate levels as well as lower blood pressure, pH, and HCO<sub>3</sub> on the day of admission.

In multivariate analysis, the only factor independently associated with in-hospital mortality was cardiac arrest on the day of admission. In-hospital mortality was 69% (n = 9) in the 13 patients who presented with cardiac arrest on the day of admission and 4% (n = 3) in the other 68 patients (p < 0.01) ([Tables 2 and S4](#)).

### Discussion

Our results suggest that patients with ASA requiring IMV have low mortality. Indeed, the in-hospital mortality of patients recruited in our study was low at 15%, and was even lower (4%) for the sub-group of patients who did not present a cardiac arrest on the day of admission.

These results are in line with older studies, which reported mortality rates ranging from 0% to 38% for patients with ASA requiring IMV [[7, 22](#)]. Likewise, in the largest retrospective study of ASA in ICU, Gupta et al. found a global mortality rate of 9.8% for 2152 patients admitted to 128 ICUs of the United Kingdom between 1995 and 2001. However, the mortality rate rose to 15% when only intubated patients were considered [[17](#)]. Two recent studies which also focused on patients with ASA requiring IMV reported mortality rates of 0% and 3%,

respectively [16, 18]. These rates are lower than that observed in our study, but the populations in these 2 studies included pediatric patients and were therefore globally younger than our study population. Moreover, the majority of patients in these 2 studies had no effective treatment for chronic asthma: only 43% and 28% of patients were treated with inhaled corticosteroids [16, 18], which are currently the first-line treatment for asthma [2]. By contrast, 73% of our patients were treated with inhaled corticosteroids. The higher mortality observed in our study may be explained by the fact that our patients had more severe asthma, with decompensation occurring despite appropriate treatment. In the most recent study by Althoff et al., the in-hospital mortality rate of ASA patients requiring IMV was also low (2.4%). However, these patients were less severely ill with only a small proportion of patients under vasopressors (<11% vs 39% in our study). Moreover, the rate of cardiac arrest was not reported. [20]. In summary, the global in-hospital mortality of our cohort seems comparable with other recent studies when considering only severely ill intubated patients.

However, our in-hospital mortality results must be qualified. The in-hospital mortality rate of 15% was much lower than the in-hospital mortality rate of 25% predicted by the SAPS II score on admission (calculated at 40 [30–54]). Moreover, compared to patients with any kind of respiratory distress requiring IMV, the SMR of patients with ASA relative to the SAPS II was very low at 0.48, and was even lower in the lower SAPS II quartile (Table 3). These findings can be explained by the fact that the pathophysiology associated with ASA as a single disorder is fully (and sometimes quickly) reversible provided the appropriate treatment is applied. Moreover, patients with ASA were mostly young (49[42–60] years old) and free of comorbidities (58% in our cohort—Table 1), which reduced the risk of decompensation of underlying diseases.

Indeed, in our study, death was mainly due to multiple organ failure complicating cardiac arrest. As in other studies of ASA [17], cardiac arrest on the day of admission was by far the most important risk factor: mortality was 69% in patients who presented with cardiac arrest on the day of admission vs. 4% in other patients ( $p < 0.01$ ), even in those who eventually required salvage therapies. These results are consistent with the study of Abdelkarim et al.; the in-hospital mortality of asthmatic patients under IMV was very low (1.1% to 2.4%), but rose to 57% in patients who suffered cardiac arrest [19]. In view of these findings, we recommend the administration of maximalist treatment to patients who do not present with cardiac arrest on the day of admission, with a fairly high probability of success even in the most critically ill patients.

Insofar as the complications that we have reported are concerned, an interesting point of our study is the higher than usually reported incidence of ventilator associated pneumonia [23]. Indeed, 25% of our patients presented with a ventilator-associated pneumonia which corresponds to 24 episodes per 1000 ventilator-days. In the study of Secombe et al., the incidence of pneumonias was only 5%, but non-intubated asthmatic patients were included [24]. To our knowledge, there are no recent studies which report the incidence of ventilator-associated pneumonia in the specific case of ASA patients requiring IMV. Comparison with non-asthmatic ventilated patients is therefore difficult. Among the hypotheses that could be evoked to explain the higher incidence in ASA patients requiring IMV, one could consider the role of early corticosteroid therapy and / or underlying bronchial pathology as an area for further studies to clarify this discrepancy. As far as other common complications are concerned (pneumothorax, pneumomediastinum, ICU-acquired weakness, myocardial ischemia) the incidence in our study was generally 1.5 to 2 times higher than reported by Secombe et al. in a wide cohort of intubated and non-intubated patients [24]. This could also be explained by the highest severity of asthmatic patients under IMV compared to non-intubated asthmatic patients.

Our study also explored the efficacy of salvage therapies (S2 Table). It has been suggested that halogenated gas ensures adequate ventilation by decreasing airway resistance [25]. While the one patient who was treated with halogenated gas in our study had a good outcome, the evidence for the efficacy of this technique is based only on small case reports [26]. Indications for this treatment, which is not included in recent recommendation [10], have yet to be clearly defined. The same applies to immunotherapy targeting hypereosinophilic asthma. While the latter seems promising for the treatment of severe chronic asthma [27, 28], no data are available on its use in ICU except in case-reports [29]. We used this medication for a single patient only along with eosinophilic bronchoalveolar lavage, based on expert advice. This patient, who was also treated with venovenous ECMO, had a good outcome. It should be noted that for the treatment of severe chronic asthma, the positive effects of immunotherapy seem to appear after several weeks of treatment [28]. It is thus difficult to attribute the favorable outcome of this patient to the use of immunotherapy alone. As a consequence, the use of immunotherapy should not be recommended for ASA patients requiring IMV and further studies are needed to establish the indication of this kind of treatment in ICU. By contrast, several reviews exist on the use of ECMO in patients with ASA refractory to usual care. According to the review by Hebbbar et al. [30], ECMO has been used successfully in children with ASA refractory to usual care, with a 94% rate of survival. In adults, the study by Mikkelsen et al., which also relied on the ELSO registry (Extracorporeal Life Support Organization) found an in-hospital survival rate of 83% in a cohort of 24 adults treated with ECMO for ASA between 1986 and 2006 [31]. For patients treated with ECMO for other indications (pneumonia, pulmonary embolism, pulmonary hypertension, trauma) the in-hospital survival rate was only 51% [31]. The relationship of ASA as the indication for ECMO initiation with a better outcome remained significant after adjustment for each potentially confounding variable (age, pre-ECMO cardiac arrest, race, gender, duration of mechanical ventilation prior to ECMO initiation, etc.) [31]. More recently, Schmidt et al. found a survival rate of 94% for 35 patients with ASA treated with venovenous ECMO between 2000 and 2012 [32]. For other indications, the survival rate ranged from 45% to 70% [32]. In the latter study ASA as the indication for ECMO initiation was the factor associated with better outcome, with an OR of 17.7. Consequently, it was the parameter associated with the best survival rate as per the RESP-score, which was developed to predict survival in patients receiving venovenous ECMO for any type of respiratory distress [32, 33]. The recent study by Yeo et al., involving 272 patients treated with ECMO for ASA between 1992 and 2016, confirms the good outcome for this indication. In the study, the weaning success rate was 87% and the in-hospital survival rate was 84% [34]. It should be noted that this last study highlighted a non-negligible risk of hemorrhagic complications directly responsible for death in approximately 1.5% of patients [34]. Our study confirms these findings. Indeed, death occurred in only 2 of the 6 patients who received ECMO, both of whom presented a cardiac arrest on the day of admission and received venoarterial ECMO for cardiogenic shock (S2 Table). These 2 patients died not directly from refractory ASA, but as a result of their cardiac arrest (brain death and multiple organ failure with acute mesenteric ischemia—S4 Table). The 4 other patients treated with ECMO who did not present a cardiac arrest on the day of admission survived to hospital discharge (S2 Table). In view of these good results, venovenous ECMO should be considered as an effective tool for highly-selected ASA patients refractory to usual care [21]. However, precise clinical indications for ECMO have yet to be specified [10].

The main strength of our study is the comprehensiveness of the data. The latter applied to all of Reunion Island, since the only 2 ICUs of this French overseas territory were involved in the study. In other words, all Reunionese patients with ASA requiring IMV during the study period were analyzed.

However, our study also has limitations that must be acknowledged. The first limitation is the retrospective nature of the study. Consequently, data collection is unfortunately sometimes not exhaustive: lack of anthropometric data, lack of respiratory mechanics values (plateau pressure, driving-pressure, intrinsic PEEP, I:E ratio), etc. In addition, the selection of patients may have resulted in bias. Second, one might argue that our results cannot be transposed to other regions. Indeed, it has been suggested that the prevalence of asthma is higher in Reunion Island than in mainland France [4]. However, a recent study has cast doubt on this hypothesis: it found that the prevalence of asthma among adults in Reunion Island is identical to that in mainland France [35], which itself corresponds to the mean of other developed countries [36]. Third, data collection was spread over a period of 10 years, raising the possibility that changes occurred in the global management of asthma. Yet, no major advances have been made in the treatment of asthma during the study period, and all patients in our study received treatments based on recent recommendations [10]. Fourth, our results concerning the SMR relative to SAPS II have to be interpreted carefully. Indeed, SAPS II does not take into account the history of chronic pathologies, unlike other ICU scores such as Charlson scores and APACHE II. Unfortunately, only SAPS II is collected prospectively on the medical records in our units, and this is the reason why it was chosen to calculate the SMR of our patients to avoid biases. Results could have been different with the use of other scoring methods. Finally, the main limitation concerns the use of salvage therapies. The good results obtained in our cohort in well-selected patients (i.e. those who have not had cardiac arrest on the day of admission) cannot be generalized. Indeed, the low number of salvage therapies reported here does not allow us to prove that their use has a causal link with the survival of the patients in whom it has been used. In conclusion, even if these results are very encouraging, these salvage therapies must remain exceptional treatments which should be reserved for highly selected patients.

## Conclusion

Our study shows that nowadays, the mortality of patients with ASA requiring IMV is lower than that of patients with any other type of respiratory distress encountered in the ICU. Death was only due to multi-organ failure, with cardiac arrest on the day of admission being the most important risk factor. In patients who did not present with cardiac arrest on the day of admission, mortality was even lower. In view of these findings, patients with ASA who do not present a cardiac arrest on the day of admission should be given aggressive treatment, including salvage therapies like ECMO. However, other studies are needed to specify the precise indications and the selection of patients for such exceptional treatments.

## Supporting information

**S1 Table. Therapeutic management on the day of admission and use of salvage therapies according to in-hospital survival status.**

(DOCX)

**S2 Table. Characteristics and outcome of the 7 patients who received salvage therapies.**

(DOCX)

**S3 Table. Complications and outcome according to in-hospital survival status.**

(DOCX)

**S4 Table. Characteristics of the 12 patients who died in hospital according to whether or not they presented a cardiac arrest on the day of admission.**

(DOCX)



## Acknowledgments

We are grateful to Arianne Dorval and Andrew Hobson for English proofreading of the manuscript and to Michel Bohrer for the exploitation of the database.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Antoine Binachon, Julien Jabot, Romain Persichini.

**Formal analysis:** Cyril Ferdynus, Romain Persichini.

**Investigation:** Antoine Binachon, Adeline Grateau, Julien Jabot, Romain Persichini.

**Methodology:** Antoine Binachon, Adeline Grateau, Nicolas Allou, Cyril Ferdynus, Jérôme Allyn, Laurence Dangers, Olivier Martinet, Véronique Boisson, Alexandre Gauthier, Julien Jabot, Romain Persichini.

**Software:** Cyril Ferdynus.

**Supervision:** Julien Jabot, Romain Persichini.

**Writing – original draft:** Antoine Binachon, Adeline Grateau, Romain Persichini.

**Writing – review & editing:** Nicolas Allou, Cyril Ferdynus, Jérôme Allyn, Laurence Dangers, Olivier Martinet, Véronique Boisson, Alexandre Gauthier, Romain Persichini.

## References

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 404–406. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS> PMID: 24673696
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. [Accessed 15 September 2020]
3. World Health Organization. Asthma. 2019: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>. [Accessed 15 September 2020]
4. Delmas M-C, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir*. 2010; 27: 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2009.09.001> PMID: 20206063
5. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet*. 2017; 390: 935–945. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31448-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31448-4) PMID: 28797514
6. Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, Antó JM, Wright J. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PloS One*. 2014; 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105347> PMID: 25141011
7. McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 740–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-902SO> PMID: 14522812
8. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafyllidou C, Tsangaris I. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs*. 2009; 69: 2363–2391. <https://doi.org/10.2165/11319930-000000000-00000> PMID: 19911854
9. Agnihotri NT, Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40: 406–409. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4258> PMID: 31690381
10. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carreaux G, Charasse C, et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 115. PMID: 31602529
11. Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, Stempel DA, Roberts C, McLaughlin T. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93: 29–35. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61444-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61444-5) PMID: 15281469

12. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 633–638. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-007OC> PMID: 16778163
13. Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, Taneja A, Patel J, Dagar G, et al. Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: analysis of a national database. *Respir Care*. 2014; 59: 644–653. <https://doi.org/10.4187/respcare.02505> PMID: 24106317
14. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest*. 2015; 147: 1671–1680. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1733> PMID: 26033128
15. Laher AE, Buchanan SK. Mechanically Ventilating the Severe Asthmatic. *J Intensive Care Med*. 2018; 33: 491–501. <https://doi.org/10.1177/0885066617740079> PMID: 29105540
16. Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, Bandi V. Mechanical ventilation for asthma: a 10-year experience. *J Asthma*. 2008; 45: 552–556. <https://doi.org/10.1080/02770900801999090> PMID: 18773325
17. Gupta D, Keogh B, Chung KF, Ayres JG, Harrison DA, Goldfrad C, et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2004; 8: R112–121. <https://doi.org/10.1186/cc2835> PMID: 15025785
18. Al-Dorzi HM, Al-Shammary HA, Al-Shareef SY, Tamim HM, Shammout K, Al Dawood A, et al. Risk factors, management and outcomes of patients admitted with near fatal asthma to a tertiary care hospital in Riyadh. *Ann Thorac Med*. 2014; 9: 33–38. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.124441> PMID: 24551016
19. Abdelkarim H, Durie M, Bellomo R, Bergmeir C, Badawi O, El-Khawas K, et al. A comparison of characteristics and outcomes of patients admitted to the ICU with asthma in Australia and New Zealand and United states. *J Asthma Off*. 2020; 57: 398–404. PMID: 30701997
20. Althoff MD, Holguin F, Yang F, Grunwald GK, Moss M, Vandivier RW, et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. PMID: 32663410
21. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure: A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 712–724. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4314-7> PMID: 27007108
22. Louie S, Morrissey BM, Kenyon NJ, Albertson TE, Avdalovic M. The critically ill asthmatic—from ICU to discharge. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 43: 30–44. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8274-y> PMID: 21573915
23. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 1999–2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z> PMID: 27287765
24. Secombe P, Stewart P, Singh S, Campbell L, Stephens D, Tran K, et al. Clinical management practices of life-threatening asthma: an audit of practices in intensive care. *Crit Care Resusc*. 2019; 21: 53–62. PMID: 30857513
25. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB. Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest*. 1994; 106: 1401–1406. <https://doi.org/10.1378/chest.106.5.1401> PMID: 7956391
26. Vaschetto R, Bellotti E, Turucz E, Gregoretti C, Corte FD, Navalesi P. Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Curr Drug Targets*. 2009; 10: 826–832. <https://doi.org/10.2174/138945009789108747> PMID: 19799536
27. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019; 20: 179. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3> PMID: 31395084
28. Emma R, Morjaria JB, Fuoichi V, Polosa R, Caruso M. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12: 1753466618808490. <https://doi.org/10.1177/1753466618808490> PMID: 30354852
29. Tello K, Hoffmann A, Beutel B, Greulich T, Vogelmeier CF, Richter MJ, et al. Anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) in life-threatening asthma attack: A case-based discussion. *Respir Med Case Rep*. 2019; 28. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100927> PMID: 31485410
30. Hebbbar KB, Petrillo-Albarano T, Coto-Puckett W, Heard M, Rycus PT, Fortenberry JD. Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children. *Crit Care*. 2009; 13: R29. <https://doi.org/10.1186/cc7735> PMID: 19254379
31. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2009; 55: 47–52. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181901ea5> PMID: 19092662

32. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189: 1374–1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC> PMID: 24693864
33. ELSO, The Department of Intensive Care at The Alfred Hospital (Melbourne). The RESP Score.: <http://www.respscore.com/>. [Accessed 15 September 2020]
34. Yeo HJ, Kim D, Jeon D, Kim YS, Rycus P, Cho WH. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care.* 2017; 21. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1886-8> PMID: 29212551
35. Solet J-L, Raheison-Semjen C, Mariotti E, Le Strat Y, Gallay A, Bertrand E, et al. A cross sectional survey to estimate prevalence and associated factors of asthma on Reunion Island, Indian Ocean. *BMC Public Health.* 2019; 19: 663. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7031-7> PMID: 31146713
36. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996; 9: 687–695. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09040687> PMID: 8726932

## DISCUSSION

Notre étude confirme que la mortalité des ESA avec recours à la VMI est faible. Elle est par ailleurs bien plus faible que la mortalité concernant les autres types de détresse respiratoire. La survenue d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) est le facteur pronostic le plus péjoratif.

### *Mortalité*

Selon notre étude, les patients atteints d'ESA nécessitant la VMI ont une faible mortalité. En effet, la mortalité intra-hospitalière des patients recrutés dans notre étude n'était que de 15%, et était encore plus faible (4%) pour le sous-groupe des patients n'ayant pas présenté d'ACR le jour de l'admission.

Ces résultats sont concordants avec ceux d'études antérieures. Dans la plus grande étude rétrospective concernant l'ESA en réanimation, Gupta et al. ont constaté un taux de mortalité de 9,8% concernant 2 152 patients admis dans 128 réanimations du Royaume-Uni entre 1995 et 2001. Toutefois, ce taux de mortalité est en fait de 15% en considérant uniquement la sous-catégorie des patients intubés [34]. Deux études récentes qui se sont également intéressées aux patients présentant une ESA nécessitant l'intubation ont rapporté respectivement des taux de mortalité de 0% et 3% [33,35]. Ces taux sont très inférieurs à ceux observés dans notre étude, mais les populations de ces 2 études incluaient des patients pédiatriques et étaient donc globalement plus jeunes que notre population d'étude. De plus, la majorité des patients de ces 2 études n'avaient pas de traitement efficace de l'asthme chronique : respectivement, seuls 43% et 28% des patients étaient traités par corticostéroïdes inhalés [33,35], qui sont actuellement le traitement de première intention de l'asthme [2]. En revanche, 73% des patients de notre cohorte étaient traités avec des corticostéroïdes inhalés. La mortalité plus élevée observée dans notre étude pourrait donc s'expliquer par le fait que nos patients souffraient d'une maladie asthmatique plus sévère de base et plus mal contrôlée, avec la survenue d'une ESA avec recours à la VMI malgré un traitement approprié. Dans l'étude la plus récente d'Althoff et al., le taux de mortalité hospitalière des patients en ESA nécessitant la VMI était

également faible (2,4%). Cependant, malgré le recours à la VMI, ces patients présentaient une ESA moins sévère et présentaient moins de défaillance d'organe, avec par exemple une bien plus faible proportion de patients sous vasopresseurs (< 11% vs 39% dans notre étude). Le taux d'ACR n'était quant à lui pas rapporté [37]. En résumé, la mortalité hospitalière globale de notre cohorte semble comparable à celles d'autres études récentes, si l'on considère les patients intubés les plus sévèrement atteints.

Cependant, ces résultats de mortalité hospitalière doivent être nuancés. Le taux de mortalité hospitalière de 15% est en effet bien inférieur au taux de mortalité hospitalière de 25% prédit par l'IGS II (indice de gravité simplifié II) à l'admission (calculé à 40 [30–54] pour notre cohorte). De plus, comparé aux patients présentant tout type de détresse respiratoire nécessitant la VMI, le ratio standardisé de mortalité (SMR) des patients atteints d'ESA était très faible à 0,48, et était encore plus faible dans le premier quartile de l'IGS II (Tableau 3). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la physiopathologie associée à l'ESA en tant que défaillance d'organe unique à la phase initiale, est totalement (et parfois rapidement) réversible à condition que le traitement approprié soit mis en œuvre. De plus, les patients atteints d'ESA sont pour la plupart relativement jeunes (49 [42–60] ans dans notre cohorte - Tableau 1) et exempts de comorbidités (58% dans notre cohorte - Tableau 1), ce qui réduit le risque de décompensation de pathologies sous-jacentes.

Enfin, dans notre étude, le décès était principalement dû à une défaillance multiviscérale, et pour une large proportion de patients dans les suites d'un arrêt cardiaque. Comme dans d'autres études sur l'ESA [34], l'ACR le jour de l'admission était retrouvé comme facteur de risque. En analyse multivariée, c'était *in fine* le seul facteur indépendant de mortalité. La mortalité était dans notre étude de 69% chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque le jour de l'admission contre 4% chez les autres patients ( $p < 0,01$ ). La mortalité était faible même chez les patients ayant finalement eu recours aux thérapies de sauvetage, si ces derniers n'avaient pas présenté d'ACR. Ces résultats sont cohérents avec l'étude d'Abdelkarim et al., où la mortalité hospitalière des patients asthmatiques intubés était de 2,4%, mais augmentait à 57% chez les patients ayant présenté un ACR [36]. Ainsi, à la lumière de ces résultats, il semble licite de recommander un

traitement maximaliste pour les patients n'ayant pas présenté d'ACR le jour de l'admission, avec une probabilité élevée de succès même chez les patients les plus sévères.

### **Complications**

Plusieurs auteurs avaient conclu que les taux historiquement élevés de mortalité et de morbidité dans l'ESA étaient du principalement aux complications de la VMI [9,28]. L'obstruction du flux expiratoire conduit à la constitution d'une PEP intrinsèque avec hyperinflation dynamique pouvant générer des barotraumatismes ainsi qu'un état de choc [37,38]. Les effets délétères sur l'hémodynamique induit par la pathologie asthmatique sont même souvent majorés par la VMI. En effet, l'insufflation par le ventilateur d'une pression positive intra-thoracique induit pour le cœur droit une diminution de la précharge et une augmentation de la postcharge, avec des effets additifs, voire synergiques avec ceux de la PEP intrinsèque. De même, sur le plan respiratoire, le risque de barotraumatismes potentiellement générés par l'hyperinflation dynamique associée à l'ESA se trouve accru par la mise sous VMI. Il fut ainsi suggéré que les stratégies d'hypoventilation contrôlée mises en place ont tenu un rôle clef dans l'amélioration du pronostic des patients [28,41]. Nos résultats semblent corroborer cette hypothèse, étant donné que l'incidence des complications liées au barotraumatisme (pneumothorax, emphysème sous-cutané, pneumomédiastin) est relativement faible (9%, n = 7) de même que l'instabilité hémodynamique induite par l'ESA (6%, n = 5), tandis que les paramètres et réglages de la ventilation sont en phase avec le concept d'hypoventilation contrôlée (PEP extrinsèque nulle ou basse, ratio I/E moyen de 1/5, volume courant moyen de 405 ml et fréquence respiratoire moyenne basse à 15/minute - [Tableau A1](#)).

En ce qui concerne les complications que nous avons rapportées, un point notable de notre étude est l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique qui peut paraître élevée [42]. En effet, 25% de nos patients ont présenté une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, ce qui correspond à 24 épisodes pour 1000 journées de VMI. Dans l'étude de Secombe et al., l'incidence

des pneumopathies n'était que de 5%, mais les patients asthmatiques non intubés étaient inclus [41]. À notre connaissance, il n'existe aucune étude récente qui rapporte l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique dans le cas spécifique des patients présentant une ESA nécessitant l'intubation. La comparaison avec des patients ventilés non asthmatiques est donc difficile. Parmi les hypothèses qui pourraient être évoquées pour expliquer cette incidence importante, on pourrait considérer le rôle de la corticothérapie précoce et/ou de la pathologie bronchique sous-jacente comme un sujet d'étude pour des travaux complémentaires.

Le recours à la curarisation fut historiquement une issue controversée dans la prise en charge de l'ESA sous ventilation mécanique. En effet, la curarisation est souvent mise en avant comme cause potentielle ou aggravante d'une neuromyopathie acquise en réanimation [43]. Leatherman et al. rapportait une incidence de neuromyopathie acquise en réanimation de l'ordre de 29% chez les patients traités par corticostéroïdes et ayant été curarisés [44]. Dans notre cohorte, le recours à la curarisation a concerné près de deux tiers des patients et 70% (n = 57) ont reçu une corticothérapie systémique dès l'admission. Cependant, une neuromyopathie de réanimation sévère n'a été rapportée que chez 6% des patients seulement (n = 5). Etant donné la balance bénéfice-risque de ce traitement, nos résultats suggèrent à l'instar des recommandations récentes [10] le recours à la curarisation chez les patients les plus sévères.

Globalement, en ce qui concerne l'ensemble des complications habituelles de réanimation (pneumothorax, pneumomédiastin, neuromyopathie de réanimation, ischémie myocardique, etc.), l'incidence de survenue dans notre étude est de 1,5 à 2 fois plus élevée que celle rapportée par Secombe et al. dans une large cohorte de patients intubés et non intubés [41]. Cela s'explique simplement par la gravité plus importante des patients asthmatiques sous VMI par rapport aux patients non intubés, et évidemment par la spécificité de certaines complications qui ne concernent que les patients sous VMI (neuromyopathie de réanimation, pneumopathies acquises sous ventilation mécanique).

## ***Thérapeutiques pharmacologiques***

Les traitements pharmacologiques entrepris durant la période de l'étude sont en phase avec les recommandations les plus récentes, publiées un an après la fin de la période d'inclusion, à savoir l'introduction de bêta-2 mimétiques à courte durée d'action et d'anticholinergique à courte durée d'action par voie inhalée, ainsi qu'une corticothérapie systémique. La quasi-totalité des patients de notre étude ont en effet reçu cette combinaison thérapeutique. L'administration de sulfate de magnésium était également fréquente (68%), à l'instar des recommandations en vigueur lors de la période de recueil [39]. Bien qu'à présent non recommandée de manière systématique, son utilisation chez les patients admis en réanimation, peut s'envisager dans les formes les plus sévères d'ESA [17-21].

## ***Thérapies de sauvetage***

Notre étude a également exploré l'efficacité des thérapies de sauvetage (Tableau A2).

Il a été suggéré que les gaz halogénés optimisaient l'efficacité de la VMI en diminuant la résistance des voies respiratoires via un effet bronchodilatateur [45]. Les preuves de l'efficacité de cette technique sont basées uniquement sur des cas cliniques [46]. Dans notre cohorte un seul patient a été traité avec du gaz halogéné, l'issue ayant été favorable. Un lien de causalité ne peut bien entendu pas être établi. Les indications de ce traitement, qui ne figure pas dans les recommandations les plus récentes [10], restent donc à définir.

Il en va de même pour l'immunothérapie ciblant l'asthme hyperéosinophilique. Si cette thérapeutique relativement récente semble prometteuse pour le traitement de l'asthme chronique sévère [47,48], aucune donnée n'est disponible dans la littérature sur son utilisation en réanimation sauf encore une fois dans de rares cas cliniques [49]. Nous avons utilisé ce type de médicament (le mepolizumab en l'occurrence, un anticorps monoclonal anti-IL5) pour un seul patient qui présentait un lavage broncho-alvéolaire hyperéosinophilique, sur avis d'experts. Ce patient, également traité par ECMO veino-veineuse, a survécu. Il est à noter que pour le traitement de l'asthme chronique sévère, les effets positifs de l'immunothérapie



semblent apparaître après plusieurs semaines de traitement [48]. Il est donc difficile d'attribuer l'issue favorable de ce patient à l'utilisation de l'immunothérapie seule. En conséquence, l'utilisation de l'immunothérapie ne peut pas être recommandée pour les patients atteints d'ESA nécessitant la VMI et des études complémentaires sont nécessaires pour établir l'indication de ce type de traitement en réanimation.

En revanche, plusieurs études existent dans la littérature plus ou moins récente sur l'utilisation de l'ECMO chez les patients atteints d'ESA sous VMI et réfractaires aux traitements standards. Selon l'étude de Hebbar et al. [50], l'ECMO veino-veineuse a été utilisée avec succès chez les enfants atteints d'ESA réfractaire, avec un taux de survie de 94%. Chez l'adulte, l'étude de Mikkelsen et al., qui s'appuyait également sur le registre ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) a retrouvé un taux de survie hospitalière de 83% dans une cohorte de 24 adultes traités par ECMO pour ESA entre 1986 et 2006 [51]. Pour les patients traités par ECMO veino-veineuse pour d'autres indications (pneumonie, embolie pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, traumatisme), le taux de survie hospitalière n'était que de 51% [51]. L'ESA en tant qu'indication d'ECMO veino-veineuse était dans cette étude un facteur de bon pronostic, statistiquement significatif après ajustement pour chaque variable potentiellement confondante (âge, arrêt cardiaque pré-ECMO, race, sexe, durée de ventilation mécanique avant le début de l'ECMO, etc.) [51]. Plus récemment, Schmidt et al. ont trouvé un taux de survie de 94% pour 35 patients atteints d'ESA traités par ECMO veino-veineuse entre 2000 et 2012 [52]. Pour les autres indications, le taux de survie était de 45% à 70% [52]. Dans cette dernière étude, l'ESA comme indication d'ECMO était le facteur pronostique le plus favorable, avec un *odds ratio* à 17,7. Par conséquent, l'indication pour ESA est le paramètre associé au meilleur taux de survie dans le score RESP (*Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*) qui a été développé pour prédire la survie chez les patients sous ECMO veino-veineuse pour tout type de détresse respiratoire [52,53]. L'étude récente de Yeo et al., portant sur 272 patients traités par ECMO pour ESA entre 1992 et 2016, confirme cette bonne indication de l'ECMO veino-veineuse. Dans cette étude, le taux de succès du sevrage de l'ECMO veino-veineuse était de 87% et le taux de survie hospitalière de 84% [54]. Il est à noter que cette dernière étude a cependant mis en évidence un risque non négligeable de complications hémorragiques directement responsables

du décès chez environ 1,5% des patients [54]. Notre étude retrouve également ces bons résultats. En effet, seulement 2 des 6 patients ayant été mis sous ECMO sont décédés. Ces deux patients avaient présenté un ACR le jour de l'admission et avaient été mis sous ECMO veino-artérielle pour une indication de choc cardiogénique réfractaire (Tableau A2). Ainsi, ces 2 patients sont décédés non pas directement d'une ESA réfractaire, mais des suites des complications d'un ACR (mort cérébrale pour le premier et défaillance multiviscérale avec ischémie mésentérique aiguë pour le deuxième - Tableau A4). Les 4 autres patients traités par ECMO qui n'ont pas présenté d'ACR le jour de l'admission sont sortis vivants de l'hôpital (Tableau A2). Au vu de ces bons résultats, l'ECMO veino-veineuse doit être considérée comme un outil efficace pour les patients en ESA réfractaires aux traitements habituels [38]. Cependant, les indications cliniques précises pour l'implantation d'une ECMO dans ce contexte restent à définir [10].

### ***Points forts et limites de l'étude***

La principale force de notre étude est l'exhaustivité de sa cohorte. En effet, il n'existait durant la période étudiée que 2 réanimations polyvalentes sur l'île de La Réunion habilitées à accueillir des patients sous VMI de manière prolongée, et ces 2 structures ont participé à notre étude. En d'autres termes, tous les patients réunionnais atteints d'ESA et nécessitant la VMI pendant la période d'étude ont été analysés. A notre connaissance, il s'agit donc de la plus grande cohorte française de patients présentant une ESA nécessitant l'intubation.

Cependant, notre étude présente également des limites qui doivent être mentionnées. La première limite est la nature rétrospective de ce travail. Par conséquent, la collecte de données ne fut malheureusement pas toujours exhaustive, avec parfois l'absence dans les dossiers médicaux de données anthropométriques ou de valeurs de mécanique respiratoire (pression de plateau, pression motrice, PEP intrinsèque, ratio I/E, etc.). De plus, le caractère rétrospectif de cette étude a pu entraîner un biais de sélection, par l'utilisation des seules bases de données informatiques pour l'inclusion des patients. Deuxièmement, on pourrait penser que nos résultats ne peuvent pas être transposés à d'autres régions françaises. En effet, il a été suggéré que la prévalence de l'asthme est plus élevée

à La Réunion qu'en métropole [4]. Cependant, une étude récente semble remettre en cause cette hypothèse : il est retrouvé en effet que la prévalence de l'asthme chez les adultes à La Réunion semble identique à celle de la métropole [55], qui correspond elle-même à la moyenne des autres pays développés [56]. Troisièmement, la collecte de données s'est étalée sur une période de 10 ans, ce qui laisse entendre la possibilité que des changements aient eu lieu dans la gestion globale de l'asthme sur ce laps de temps. Cependant, aucune avancée majeure n'a été réalisée dans le traitement de l'asthme au cours de la période d'étude, et comme mentionné précédemment, tous les patients de notre étude ont reçu des traitements basés sur des recommandations récentes [10]. Quatrièmement, nos résultats concernant le SMR stratifié selon l'IGS II doivent être interprétés avec prudence. En effet, l'IGS II ne prend pas en compte les principales comorbidités des patients, contrairement à d'autres scores de réanimation comme les scores de Charlson et APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*). Malheureusement, seul l'IGS II est collecté de manière prospective dans les dossiers médicaux de nos unités ; ainsi, nous avons choisi ce dernier pour stratifier le calcul du SMR de nos patients afin d'éviter de majorer les possibles biais méthodologiques. Les résultats auraient cependant pu être différents avec l'utilisation d'autres scores. Enfin, la principale limitation concerne le recours aux thérapies de sauvetage et l'extrapolation de leur efficacité. Les bons résultats obtenus dans notre cohorte chez des patients hautement sélectionnés de manière optimale ne peuvent probablement pas être généralisés. En effet, le faible nombre de cas rapporté ici ne saurait prouver un lien de causalité entre le recours aux thérapies de sauvetage et la survie de ces patients. En conclusion, même si ces résultats sont très encourageants, ces thérapies de sauvetage doivent rester des traitements à réserver à des patients soigneusement sélectionnés.

## CONCLUSION

Notre étude montre que de nos jours, la mortalité des patients présentant une ESA nécessitant le recours à la VMI est inférieure à celle des patients de réanimation en détresse respiratoire, toutes étiologies confondues. Le décès de ces patients est principalement dû à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale, l'arrêt cardiaque le jour de l'admission étant le facteur de risque le plus important. Pour les patients n'ayant pas présenté d'ACR le jour de l'admission, la mortalité est extrêmement faible.

Au vu de ces résultats, les patients en ESA qui n'ont pas présenté d'ACR le jour de l'admission peuvent prétendre à recevoir un traitement maximaliste, avec notamment le recours aux thérapies de sauvetage telles que l'ECMO veino-veineuse si nécessaire. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour préciser les indications et la sélection précise des patients pour l'introduction de tels traitements.

## ANNEXES

**Tableau A1.**

**Prise en charge le jour de l'admission et recours aux thérapies de sauvetage selon la survie à la sortie de l'hôpital**

| Variables  | Tous les patients<br>(n = 81) |                           | Survivants<br>(n = 69) |                           | Non survivants<br>(n = 12) |                           | p               |
|--|-------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------|
|  | DD<br>(n)                     | Médiane [IQR]<br>ou n (%) | DD<br>(n)              | Médiane [IQR]<br>ou n (%) | DD<br>(n)                  | Médiane [IQR]<br>ou n (%) |                 |
| Bêta-agonistes de courte durée d'action                        | 76                            | 73 (96%)                  | 66                     | 64 (97%)                  | 10                         | 9 (90%)                   | 0.35            |
| Antagonistes muscariniques de courte durée d'action            | 76                            | 66 (87%)                  | 66                     | 58 (88%)                  | 10                         | 8 (80%)                   | 0.61            |
| Bêta-agonistes de courte durée d'action par voie intraveineuse | 77                            | 6 (8%)                    | 66                     | 6 (9%)                    | 11                         | 0 (0%)                    | 0.59            |
| Corticoïdes systémiques  | 77                            | 64 (83%)                  | 66                     | 57 (86%)                  | 11                         | 7 (64%)                   | 0.08            |
| Sulfate de magnésium   | 77                            | 52 (68%)                  | 66                     | 45 (68%)                  | 11                         | 7 (64%)                   | 0.74            |
| Propofol   | 80                            | 13 (16%)                  | 68                     | 12 (18%)                  | 12                         | 1 (8%)                    | 0.68            |
| Midazolam  | 79                            | 53 (67%)                  | 68                     | 48 (71%)                  | 11                         | 5 (46%)                   | 0.16            |
| Curarisation continue  | 80                            | 52 (65%)                  | 68                     | 46 (68%)                  | 12                         | (50%)                     | 0.33            |
| Kétamine en perfusion continue                                 | 80                            | 21 (26%)                  | 68                     | 19 (28%)                  | 12                         | 2 (17%)                   | 0.5             |
| <b>Amines</b>  |                               |                           |                        |                           |                            |                           |                 |
| Noradrénaline  | 78                            | 30 (39%)                  | 68                     | 24 (35%)                  | 10                         | 6 (60%)                   | 0.17            |
| Adrénaline   | 78                            | 18 (23%)                  | 68                     | 13 (19%)                  | 10                         | 5 (50%)                   | <b>0.05</b>     |
| Dobutamine   | 79                            | 0 (0%)                    | 68                     | 0 (0%)                    | 11                         | 0 (0%)                    | 1.00            |
| Epuration extra-rénale   | 81                            | 4 (5%)                    | 69                     | 0 (0%)                    | 12                         | 4 (33%)                   | <b>&lt;0.01</b> |
| Expansion volémique (mL)                                       | 75                            | 1000 [0-1750]             | 65                     | 1000 [0-1500]             | 10                         | 750 [0-3500]              | 0.85            |
| Balance hydrique (mL)  | 71                            | 550 [130-1650]            | 64                     | 525 [115-1608]            | 7                          | 1090 [460-3800]           | 0.12            |
| <b>Paramètres de ventilation mécanique</b>                     |                               |                           |                        |                           |                            |                           |                 |
| Volume courant (mL)  | 72                            | 405 [375-455]             | 63                     | 420 [380-475]             | 9                          | 375 [360-400]             | 0.08            |
| Fréquence respiratoire (/min)                                  | 73                            | 15 [12-16]                | 63                     | 15 [12-16]                | 10                         | 15 [12-18]                | 0.59            |
| PEP (cmH <sub>2</sub> O)                                       | 73                            | 2 [0-5]                   | 63                     | 2 [0-5]                   | 10                         | 0 [0-5]                   | 0.88            |
| Ventilation-minute (L/Min)                                     | 73                            | 6.0 [5.0-7.1]             | 63                     | 6.1 [4.9-7.2]             | 10                         | 6.0 [5.5-6.5]             | 0.46            |
| Pression de crête (cmH <sub>2</sub> O)                         | 73                            | 50 [38-63]                | 63                     | 50 [38-63]                | 10                         | 50 [38-64]                | 0.78            |
| FiO <sub>2</sub> (%)   | 67                            | 60 [50-100]               | 58                     | 60 [50-80]                | 9                          | 100 [70-100]              | <b>&lt;0.01</b> |
| Thérapies de sauvetage (ECMO, gaz halogénés ou mépolizumab)    | 81                            | 7 (9%)                    | 69                     | 5 (7%)                    | 12                         | 2 (17%)                   | 0.28            |

DD : données disponibles ; IQR : intervalle interquartile ; PEP : pression télé-expiratoire positive ; ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

**Tableau A2.**  
**Caractéristiques et devenir des 7 patients ayant eu recours aux thérapies de sauvetage**

| Année | Age | Sexe | Thérapie de sauvetage                    | Indication   | IGS II | SOFA | ACR à J0 | Devenir |
|-------|-----|------|--|--|--------|------|----------|---------|
| 2012  | 69  | F    | Gaz halogénés                            | Bronchospasme réfractaire  | 40     | 3    | non      | vivant  |
| 2012  | 24  | F    | ECMO-VV<br>Conversion en<br>ECMO-VA (J2) | Acidose respiratoire<br>Choc cardiogénique post-arrêt<br>cardiaque | 87     | 11   | oui      | mort    |
| 2013  | 38  | F    | ECMO-VV                                  | Tamponnade cardiaque sur<br>hyperinflation dynamique               | 43     | 7    | non      | vivant  |
| 2013  | 42  | F    | ECMO-VV                                  | Pneumothorax compressif  | 72     | 8    | non      | vivant  |
| 2016  | 39  | F    | ECMO-VA                                  | Bronchospasme réfractaire &<br>myocardite grippale associée        | 65     | 6    | non      | vivant  |
| 2017  | 61  | F    | ECMO-VV<br>Mépolizumab                   | Acidose respiratoire<br>Bronchospasme réfractaire                  | 24     | 7    | non      | vivant  |
| 2017  | 57  | F    | ECMO-VA                                  | Choc cardiogénique post-arrêt<br>cardiaque                         | 54     | 10   | oui      | mort    |

IGS II : indice de gravité simplifié II ; SOFA : *sequential organ failure assessment* ; ACR : arrêt cardio-respiratoire ; ECMO-VV : oxygénation par membrane extracorporelle veino-veineuse ; ECMO-VA : oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle.

**Tableau A3.**  
**Complications et devenir des patients selon la survie à la sortie de l'hôpital**

| Variables                                 | Tous les patients<br>(n = 81) |                           | Survivants<br>(n = 69) |                           | Non survivants<br>(n = 12) |                           | p     |
|---|-------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
|   | DD (n)                        | Médiane [IQR]<br>ou n (%) | DD (n)                 | Médiane [IQR]<br>ou n (%) | DD (n)                     | Médiane [IQR]<br>ou n (%) |       |
| Complication(s)                           | 81                            | 37 (46%)                  | 69                     | 25 (36%)                  | 12                         | 12 (100%)                 | <0.01 |
| Barotraumatisme                           | 81                            | 4 (5%)                    | 69                     | 3 (4%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.48  |
| Pneumothorax                              | 81                            | 3 (4%)                    | 69                     | 2 (3%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.39  |
| Pneumomédiastin                           | 81                            | 1 (1%)                    | 69                     | 0 (0%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.15  |
| Emphysème sous-cutané                     | 81                            | 3 (4%)                    | 69                     | 2 (3%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.39  |
| PAVM                                      | 81                            | 20 (25%)                  | 69                     | 16 (23%)                  | 12                         | 4 (33%)                   | 0.48  |
| Autres infections nosocomiales            | 81                            | 12 (15%)                  | 69                     | 9 (13%)                   | 12                         | 3 (25%)                   | 0.37  |
| Neuromyopathie de réanimation             | 81                            | 5 (6%)                    | 69                     | 5 (7%)                    | 12                         | 0 (0%)                    | 1.00  |
| Arythmie cardiaque sévère                 | 81                            | 5 (6%)                    | 69                     | 4 (6%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.56  |
| Ischémie myocardique                      | 81                            | 5 (6%)                    | 69                     | 3 (4%)                    | 12                         | 2 (17%)                   | 0.16  |
| Etat de choc induit par l'ESA             | 81                            | 5 (6%)                    | 69                     | 4 (6%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 0.56  |
| Atélectasie sévère                        | 81                            | 6 (7%)                    | 69                     | 6 (9%)                    | 12                         | 0 (0%)                    | 0.58  |
| Trachéotomie                              | 81                            | 6 (7%)                    | 69                     | 5 (7%)                    | 12                         | 1 (8%)                    | 1.00  |
| Durée de séjour en réanimation<br>(jours) | 81                            | 7 [4-12]                  | 69                     | 7 [5-12]                  | 12                         | 4 [2-13]                  | 0.08  |
| Durée de séjour à l'hôpital (jours)       | 81                            | 13 [8-17]                 | 69                     | 13 [10-17]                | 12                         | 4 [2-13]                  | <0.01 |

DD : données disponibles ; IQR : intervalle interquartile ; ESA : exacerbation sévère d'asthme ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

**Tableau A4.****Caractéristiques des 12 patients décédés à l'hôpital selon la survenue ou non d'un arrêt cardiaque le jour de l'admission**

| Patients ayant présenté un ACR le jour de l'admission |             |     |      |                          |                                 |  |
|---|-------------|-----|------|--------------------------|---------------------------------|--|
| Année   | DSH (jours) | Age | Sexe | Lactatémie à J0 (mmol/l) | Facteur déclenchant             | Evolution et cause du décès  |
| 2008  | 2           | 47  | F    | 10.3                     | Inconnu                         | ACR au domicile<br>=> Etat de choc réfractaire post-ACR et SDMV  |
| 2010  | 4           | 48  | F    | DM                       | Inconnu                         | ACR au domicile<br>=> Etat de mort encéphalique  |
| 2010  | 16          | 56  | F    | 15                       | Inconnu                         | ACR au SAU<br>=> Encéphalopathie post-anoxique   |
| 2012  | 4           | 58  | F    | 1.7                      | Inconnu                         | ACR au domicile<br>=> Etat de mort encéphalique  |
| 2012  | 4           | 24  | F    | 9                        | Inconnu                         | ACR au volant sur le trajet de l'hôpital<br>ECMO-VV pour bronchospasme réfractaire<br>Conversion en ECMO-VA pour état de choc réfractaire post-ACR<br>=> Etat de mort encéphalique |
| 2016  | 16          | 67  | F    | 9.6                      | Inconnu                         | ACR au SAU<br>Discrète amélioration initiale<br>Candidémie<br>=> Etat de choc réfractaire sur candidémie compliqué de SDMV   |
| 2017  | 2           | 30  | F    | 15                       | Inconnu                         | ACR au domicile<br>=> Etat de choc réfractaire post-ACR et SDMV  |
| 2017  | 2           | 36  | H    | 22                       | Inconnu                         | ACR durant le transport médicalisé au SAU<br>=> Etat de choc réfractaire post-ACR et SDMV<br>=> Encéphalopathie post-anoxique  |
| 2017  | 2           | 57  | F    | 1.7 (avant l'ACR)        | Pneumonie (germe non identifié) | ACR à l'arrivée en réanimation<br>ECMO pour état de choc réfractaire post-ACR<br>=> Etat de choc réfractaire post-ACR et SDMV<br>=> Ischémie mésentérique aiguë                    |

| Patients n'ayant pas présenté un ACR le jour de l'admission |             |     |      |                          |  |  |
|---|-------------|-----|------|--------------------------|--|--|
| Année   | DSR (jours) | Age | Sexe | Lactatémie à J0 (mmol/l) | Facteur déclenchant                      | Evolution et cause du décès  |
| 2008  | 45          | 72  | F    | DM                       | Pneumonie (pneumocoque)                  | PAVM ( <i>Serratia marcescens</i> )<br>Sevrage respiratoire difficile<br>Trachéotomie<br>Sortie en service de médecine avec trachéotomie<br>=> Arrêt hypoxique (obstruction de canule par bouchon muqueux) |
| 2013  | 1           | 82  | F    | 4                        | Inconnu                                  | LATA du fait de l'âge et des comorbidités<br>=> Etat de choc compliqué de SDMV   |
| 2016  | 10          | 79  | F    | 2.9                      | Pneumonie (virus respiratoire syncytial) | PAVM ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> )<br>=> Etat de choc sur PAVM compliqué de SDMV   |

ACR : arrêt cardio-respiratoire ; DSH : durée de séjour à l'hôpital ; DSR : durée de séjour en réanimation ; SAU : service d'accueil des urgences ; SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale ; DM : données manquantes ; ECMO-VV : oxygénation par membrane extracorporelle veino-veineuse ; ECMO-VA : oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11: 404–406.
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. [Accessed 15 March 2021]
3. World Health Organization. Asthma. 2019: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>. [Accessed 2 February 2021]
4. Delmas MC, Fuhrman C, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. [Asthma in France: a review of descriptive epidemiological data]. *Rev Mal Respir.* 2010;27: 151–159.
5. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet.* 2017;390: 935–945.
6. Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, Antó JM, Wright J. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: the leading role of the environment confirmed. *PloS One.* 2014;9.
7. McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168: 740–759.
8. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafillidou C, Tsangaris I. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs.* 2009;69: 2363–2391.
9. Agnihotri NT, Saltoun C. Acute severe asthma (status asthmaticus). *Allergy Asthma Proc.* 2019;40: 406–409.
10. Le Conte P, Terzi N, Mortamet G, Abroug F, Carteaux G, Charasse C, et al. Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d’Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. *Ann Intensive Care.* 2019;9: 115.
11. Mannam P, Siegel MD. Analytic review: management of life-threatening asthma in adults. *J. Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 1, p. 3–15, févr. 2010.
12. Rodriguez-Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J.* 1997;10(6):1359-13571.
13. Knowles GK, Clark TJ. Pulsus paradoxus as a valuable sign indicating severity of asthma. *Lancet.* 1973;2(7842):1356-1359.



14. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). [Accessed 25 February 2021]
15. British guideline on the management of asthma SIGN 153, 2016. Available from: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk). [Accessed 10 March 2021]
16. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H, Tamaoki J, Tohda Y, Munakata M, Yamauchi K, Ohta K, Japanese Society of Allergology, (2017) Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Int* 66: 163–189
17. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, Pollack CV, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA, (2002) A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 113: 371–378
18. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L, (1989) Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 262: 1210–1213
19. Mangat HS, D’Souza GA, Jacob MS, (1998) Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 12: 341–344
20. Bloch H, Silverman R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM, (1995) Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 107: 1576–1581
21. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE, (2013) High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive Care Med* 39: 117–122
22. Lim WJ, Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, Rowe BH, Smith BJ, (2012) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD004360
23. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G, (1992) Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146: 607–615
24. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G, (1992) Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 146: 1136–1142
25. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS, (2004) Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med* 32: 1542–1545
26. Vargas F, Hilbert G. La ventilation mécanique dans l’asthme aigu grave. *Réanimation* 14 (2005) 112–117

27. Afessa B, Morales I, Cury JD, (2001) Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest* 120: 1616–1621
28. Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, Stempel DA, Roberts C, McLaughlin T. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93: 29–35.
29. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174: 633–638.
30. Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, Taneja A, Patel J, Dagar G, et al. Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: analysis of a national database. *Respir Care.* 2014;59: 644–653.
31. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest.* 2015;147: 1671–1680.
32. Laher AE, Buchanan SK. Mechanically Ventilating the Severe Asthmatic. *J Intensive Care Med.* 2018;33: 491–501.
33. Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, Bandi V. Mechanical ventilation for asthma: a 10-year experience. *J Asthma.* 2008;45: 552–556.
34. Gupta D, Keogh B, Chung KF, Ayres JG, Harrison DA, Goldfrad C, et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2004;8: R112-121.
35. Al-Dorzi HM, Al-Shammary HA, Al-Shareef SY, Tamim HM, Shammout K, Al Dawood A, et al. Risk factors, management and outcomes of patients admitted with near fatal asthma to a tertiary care hospital in Riyadh. *Ann Thorac Med.* 2014;9: 33–38.
36. Abdelkarim H, Durie M, Bellomo R, Bergmeir C, Badawi O, El-Khawas K, et al. A comparison of characteristics and outcomes of patients admitted to the ICU with asthma in Australia and New Zealand and United states. *J Asthma Off.* 2020;57: 398–404.
37. Althoff MD, Holguin F, Yang F, Grunwald GK, Moss M, Vandivier RW, et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
38. Fan E, Gattinoni L, Combes A, Schmidt M, Peek G, Brodie D, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med.* 2016;42: 712–724.
39. L'her E. Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'Urgence de 1988: prise en charge des crises d'asthme aiguës

- graves de l'adulte et de l'enfant. *Rev Mal Respir.* 2002 Oct;19(5 Pt 1):658-65. French. PMID: 12473957.
40. Louie S, Morrissey BM, Kenyon NJ, Albertson TE, Avdalovic M. The critically ill asthmatic--from ICU to discharge. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43: 30–44.
  41. Secombe P, Stewart P, Singh S, Campbell L, Stephens D, Tran K, et al. Clinical management practices of life-threatening asthma: an audit of practices in intensive care. *Crit Care Resusc.* 2019;21: 53–62.
  42. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36: 1999–2006.
  43. Behbehani NA, Al-Mane F, D'yachkova Y, Paré P, et FitzGerald JM. Myopathy following mechanical ventilation for acute severe asthma: the role of muscle relaxants and corticosteroids. *Chest*, vol. 115, n.6, p.1627–1631, juin 1999.
  44. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, et Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 153, n o 5, p. 1686–1690, mai 1996.
  45. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB. Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest.* 1994;106: 1401–1406.
  46. Vaschetto R, Bellotti E, Turucz E, Gregoretti C, Corte FD, Navalesi P. Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Curr Drug Targets.* 2009;10: 826–832.
  47. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20: 179.
  48. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12: 1753466618808490.
  49. Tello K, Hoffmann A, Beutel B, Greulich T, Vogelmeier CF, Richter MJ, et al. Anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) in life-threatening asthma attack: A case-based discussion. *Respir Med Case Rep.* 2019;28.
  50. Hebbar KB, Petrillo-Albarano T, Coto-Puckett W, Heard M, Rycus PT, Fortenberry JD. Experience with use of extracorporeal life support for severe refractory status asthmaticus in children. *Crit Care.* 2009;13: R29.
  51. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2009;55: 47–52.
  52. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute

- respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189: 1374–1382.
53. ELSO, The Department of Intensive Care at The Alfred Hospital (Melbourne). The RESP Score. : <http://www.respscore.com/>. [Accessed 4 March 2021]
  54. Yeo HJ, Kim D, Jeon D, Kim YS, Rycus P, Cho WH. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care.* 2017;21.
  55. Solet J-L, Raheison-Semjen C, Mariotti E, Le Strat Y, Gallay A, Bertrand E, et al. A cross sectional survey to estimate prevalence and associated factors of asthma on Reunion Island, Indian Ocean. *BMC Public Health.* 2019;19: 663.
  56. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996;9: 687–695.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Exacerbation sévère d'asthme nécessitant la ventilation mécanique invasive à l'ère des techniques modernes de réanimation : une étude rétrospective bicentrique

### RESUME

#### Objectif

Les patients présentant une exacerbation sévère d'asthme (ESA) peuvent dans de rares cas nécessiter le recours à la ventilation mécanique invasive (VMI). Cependant, les données récentes sur cette question font défaut.

#### Matériels et méthodes

Dans cette étude rétrospective et bicentrique menée sur une période de 10 ans, nous avons étudié la mortalité intra-hospitalière chez les patients atteints d'ESA nécessitant la mise sous VMI. Nous avons comparé cette mortalité à celle des patients souffrant d'autres types de détresse respiratoire à l'aide d'un modèle de ratio standardisé de mortalité (SMR).

#### Résultats

Quatre-vingt-un épisodes d'ESA nécessitant la mise sous VMI ont été évalués. Les facteurs significativement associés à la mortalité intra-hospitalière étaient : un arrêt cardio-respiratoire (ACR) le jour de l'admission, un ACR comme motif d'intubation, une absence de facteur de décompensation identifié, un recours à l'épuration extra-rénale le jour de l'admission et une intubation pré-hospitalière. Les non-survivants avaient des niveaux plus élevés de scores IGS II et SOFA (*sequential organ failure assessment*), de créatinémie et de lactatémie ainsi qu'une pression artérielle, un pH et un taux de bicarbonates inférieurs le jour de l'admission. La mortalité intra-hospitalière était de 15% (n = 12). Par rapport à une population de référence de 2 670 patients pris en charge pour tout type de détresse respiratoire, le SMR stratifié selon le score IGS II était très faible à 0,48 (IC 95% : 0,25 à 0,84). Le seul facteur indépendamment associé à la mortalité intra-hospitalière était l'ACR le jour de l'admission. La mortalité intra-hospitalière était de 69% chez les patients ayant subi un ACR le jour de leur admission et de 4% chez les autres (p < 0,01). Les thérapies de sauvetage ont été entreprises pour 7 patients, parfois en combinaison : ECMO (n = 6), gaz halogénés (n = 1) et anticorps anti-IL5 (n = 1). Parmi ces patients, 2 avaient présenté un ACR le jour de l'admission et décédèrent.

#### Conclusion

De nos jours, la mortalité des patients atteints d'ESA nécessitant la VMI est faible. La mortalité est généralement due à une défaillance multiviscérale, un ACR le jour de l'admission étant le facteur de risque principal. Chez les patients qui n'ont pas présenté d'ACR le jour de leur admission, la mortalité est encore plus faible (4%), ce qui suggère d'entreprendre chez ces patients une prise en charge maximaliste, avec notamment le recours aux thérapies de sauvetage si nécessaire.

**Discipline :** Réanimation

**Mots-clefs :** exacerbation sévère d'asthme, état de mal asthmatique, asthme aigu grave, réanimation, soins intensifs, ventilation mécanique, intubation

---

## Acute severe asthma requiring invasive mechanical ventilation in the era of modern resuscitation techniques: a 10-year bicentric retrospective study

### ABSTRACT

#### Purpose

Patients with acute severe asthma (ASA) may in rare cases require invasive mechanical ventilation (IMV). However, recent data on this issue are lacking.

#### Materials and methods

In this retrospective and bicentric study conducted on a 10 year period, we investigate the in-hospital mortality in patients with ASA requiring IMV. We compare this mortality to that of patients with other types of respiratory distress using a standardized mortality ratio (SMR) model.

#### Results

Eighty-one episodes of ASA requiring IMV were evaluated. Factors significantly associated with in-hospital mortality were cardiac arrest on day of admission, cardiac arrest as the reason for intubation, absence of decompensation risk factors, need for renal replacement therapy on day of admission, and intubation in pre-hospital setting. Non-survivors had higher SAPS II (*simplified acute physiology score II*), SOFA (*sequential organ failure assessment*), creatinine and lactate levels as well as lower blood pressure, pH, and HCO<sub>3</sub> on day of admission. In-hospital mortality was 15% (n = 12). Compared to a reference population of 2,670 patients, the SMR relative to the SAPS II was very low at 0.48 (95% CI, 0.25–0.84). The only factor independently associated with in-hospital mortality was cardiac arrest on day of admission. In-hospital mortality was 69% in patients with cardiac arrest on day of admission and 4% in others (p < 0.01). Salvage therapies were given to 7 patients, sometimes in combination with each other: ECMO (n = 6), halogenated gas (n = 1) and anti-IL5 antibody (n = 1). Death occurred in only 2 of these 7 patients, both of whom had cardiac arrest on day of admission.

#### Conclusion

Nowadays, the mortality of patients with ASA requiring IMV is low. Death is due to multi-organ failure, with cardiac arrest on day of admission being the most important risk factor. In patients who did not have cardiac arrest on day of admission the mortality is even lower (4%) which allows an aggressive management.

**Discipline :** Intensive care

**Keywords :** status asthmaticus, acute severe asthma, near-fatal asthma, intensive care, mechanical ventilation, intubation