



# L'oxygénothérapie nasale à haut débit chez les patients adultes drépanocytaires présentant un syndrome respiratoire aigu : étude pilote "OPTIDREPA"

Antoine Berthod

## ► To cite this version:

Antoine Berthod. L'oxygénothérapie nasale à haut débit chez les patients adultes drépanocytaires présentant un syndrome respiratoire aigu : étude pilote "OPTIDREPA". Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04160852

**HAL Id: dumas-04160852**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04160852>**

Submitted on 6 Feb 2024

**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.

**Oxygénothérapie nasale à haut débit chez les patients adultes  
drépanocytaires présentant un syndrome respiratoire aigu : Étude  
Pilote « OPTIDREPA »**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
Des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 18 juin 2021

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**BERTHOD Antoine**

**D.E.S Anesthésie Réanimation**

Examineurs de la thèse :

Mr CARLES Michel

Professeur, Président du Jury

Mr MEHDAOUI Hossein

Professeur

Mme BACCINI Véronique

MCU-PH

Mme ETIENNE-JULAN Maryse

Docteur

Mr PONS Bertrand

Docteur

# UNIVERSITE DES ANTILLES

\*\*\*\*\*



## FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

\*\*\*

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Christophe DELIGNY

NEVIERE Rémi

**Physiologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696

Pascal BLANCHET

**Chirurgie Urologique**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

**Dermatologie**

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Bertand De TOFFOL

**Neurologie**

CH de CAYENNE

Tel : 05 94

Suzy DUFLO

**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

**Gynécologie-Obstétrique**

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

**Rhumatologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

**Chirurgie Digestive**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01  
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

**Louis-Etienne GAYET**

**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 22 28

**André CABIE**

CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 23 01

**Philippe CABRE**

**Neurologie**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 22 61

**Raymond CESAIRE**

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 24 11

**Sébastien BREUREC**

**Bactériologie & Vénérologie**  
**Hygiène hospitalière**  
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES  
Tel : 05 90 89 12 80

**Antoine ADENIS**

**Epidémiologie, Economie de la Santé et**  
**Prévention**  
CH de CAYENNE

**Annie LANNUZEL**

Tel : 05 94  
**Neurologie**  
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES  
Tel : 05 90 89 14 13

**Louis JEHEL**

**Psychiatrie Adulte**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 20 44

**Mathieu NACHER**

**Epidémiologie**  
CH de CAYENNE  
Tel : 05 94 93 50 24

**Michel CARLES**

**Anesthésie-Réanimation**  
CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES  
Tel : 05 90 89 17 74

**Magalie DEMAR-PIERRE**

**Parasitologie et Infectiologie**  
CH de CAYENNE  
Tel : 05 94 39 53 09

**Vincent MOLINIE**

**Anatomie Cytologie Pathologique**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

**Philippe KADHEL**

**Gynécologie-Obstétrique**  
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES  
Tel : 0690

**Jeannie HELENE-PELAGE**

**Médecine Générale**  
Cabinet libéral au Gosier  
Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

**MEJDOUBI Mehdi**

**Radiologie et Imagerie**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 0696

**VENISSAC Nicolas**

**Chirurgie Thoracique  
Et cardiovasculaire**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 0696

**DJOSSOU Félix**

**Maladies Infectieuses Et tropicales**  
CH de CAYENNE  
Tél : 0694

**Christophe DELIGNY**

**Gériatrie et biologie du vieillissement**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 22 55

**Narcisse ELENGA**

**Pédiatrie**  
CH de CAYENNE  
Tel : 06 94

**Karim FARID**

**Médecine Nucléaire**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 24 61

**Moustapha DRAME**

**E pidémiologie Economie de la Santé et  
Prévention**  
CHU de MARTINIQUE

**TABUE TEGUO Maturin**

**Médecine interne : Gériatrie et biologie  
Du vieillissement**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel : 0690

**CORDEL-WATTIER Nadège**

**Dermato -Vénérologie**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel :

**ROGER Pierre-Marie**

**Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel :

**MERLE Harold**

**Ophtalmologie**

CHU de MARTINIQUE  
Tel :

**Kallel HATEM**

**Médecine Intensive-Réanimation**

CHU de CAYENNE  
Tel :

**Stéphanie PUGET**

**Neurochirurgie**

CHU de MARTINIQUE  
Tel :

### **Professeurs des Universités Associé**

**Franciane GANE-TROPLENT**

**Médecine générale**  
Cabinet libéral les Abymes  
Tel : 05 90 20 39 37

**Papa Ngalgou GUEYE**

**Médecine D'urgence**

CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96

**Hossein MEHDAOUI**

**Médecine Intensive-Réanimation**

CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96

### **Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**Jocelyn INAMO**

**Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE  
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

**Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE**

**Endocrinologie**

CHU de GUADELOUPE  
Tel : 05 90 89 13 03

**Marie-Laure LALANNE-MISTRIH**

**Nutrition**

CHU de GUADELOUPE  
Tel : 05 90 89 13 00

**GELU-SIMEON Moana**

**Gastroentérologie**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel : 06 90 - Fax : 05 90 75 84 38

**BACCINI Véronique**

**Hématologie, Transfusion**  
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES  
Tel : 05 90 89 12 77

**MASSE Franck**

**Médecine Générale**  
Tél : 0596 56 13 23

**JOACHIM-CONTARET Clarisse**

**Epidémiologie, Economie de la Santé et  
prévention**  
CHU de MARTINIQUE  
Tel :

**BRUREAU Laurent**

**Chirurgie Urologique**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel :

**KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé**

**Médecin généraliste**  
Maison de santé Pluriprof du Lamentin  
Tel :

**CARRERE Philippe**

**Médecin généraliste**  
60 route du camp Jacob  
Tel : 0690

**BERAL Cindy**

**Ophtalmologie**  
CHU de GUADELOUPE  
Tel :

### **Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux**

**BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte**

**Endocrinologie**  
CHU DE GUADELOUPE  
Tel : 05 90

**CHAUMONT Hugo**

**Neurologie**

CHU de GUADELOUPE  
Tel : 06 90

**BUTORI Pauline**

**ORL**

CHU de GUADELOUPE  
Tel : 0590 89 14 50

**OBERT-MARBY Camille**

**Médecin Générale**

CH de l'Ouest guyanais

Tel :

**BAGOE Cécile**

**Médecine Interne**

CHU de MARTINIQUE

Tel

**AOUN Tanous**

**Chirurgie Cardiaque et Thoracique**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**CHEVALLIER Ludivine**

**Chirurgie Générale et VIS**

CH de CAYENNE

Tel : 06 70 86 88 91

**SYLVESTRE Emmanuelle**

**Maladies Infectieuses**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 06 20 60 31 36

**LOUIS-SIDNEY Fabienne**

**Cardiologie**

CHU de MARTINIQUE

Tel :

**HUYGHUES DES ETAGES Gunther**

**ORL**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0590

**DECAESTECKER Antoine**

**Anesthésiologie/Réanimation**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

**PASQUIER Jérémie**

**Maladies Infectieuses maladies Tropicales**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 90 93 46 16

**ZELLALI Kenza**

**Pédiatrie**

CHU de CAYENNE

Tel :

**PERROT Emmanuel**

**Urologie**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90

**JEREMIE Jean-Marc**

**Psychiatrie**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

**MONNIER Benjamin**

**Gynécologie Obstétrique**

CHU de GUADELOUPE

**SAINTE-ROSE Vincent**

**Parasitologie**

CH de Cayenne

Tel : 05 90

**ROLLE Amélie**

**Anesthésie-Réanimation**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90

**CARPIN Jamila**

**Médecine Générale**

Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane

Tel : 0690

**PLACIDE-FRANCIL Axiane**

**Médecine Générale**

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0690

**LARA Kève-Yann**

**Médecine Générale**

Maison Médicale de la Rotonde

Tel :

**BLAIZOT Romain**

**Dermatologie**

CH de CAYENNE

Tel : 0694

**PARSEMAIN Aurélie**

**ORL**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0694

**DUDOUIT Sylvain**

**Chirurgie Orthopédique**

CHU de GUADELOUPE

Tel : 0596

## Remerciements

### Aux membres du jury :

#### **À Monsieur le Président du jury, le Professeur Michel CARLES,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail venant clôturer 5 ans de formation d'internat, je suis particulièrement reconnaissant de l'attention portée à mon égard ainsi que votre implication dans l'organisation de mon DES, ma première année de Réanimation passée à vos côtés a été à une révélation pour cette spécialité. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

#### **À Monsieur le Professeur Hossein MEHDAOUI,**

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez agréer en l'expression de ma considération distinguée.

#### **À Madame le Docteur Véronique BACCINI, MCU-PH,**

Votre participation en tant que membre du jury et votre présence à ma soutenance me font honneur. Soyez assurée de mon profond respect.

#### **À Madame le Docteur Maryse ETIENNE-JULAN,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

#### **À mon Directeur de Thèse, le Docteur Bertrand PONS,**

J'ai particulièrement apprécié travailler à tes côtés pendant ces trois semestres d'internat en Réanimation. Tes connaissances, ta précision dans le travail et ta pédagogie t'honorent.

Je te remercie infiniment pour ton aide précieuse, ta disponibilité et ta gentillesse. Merci de m'avoir accordé ta confiance et d'avoir accepté de m'épauler tout au long de ce travail sur ce sujet qui t'es si cher.

**À l'ensemble des médecins qui m'ont accompagné, formé, et transmis leurs savoir et passion de la médecine tout au long de mes cinq années d'internat, plus particulièrement à l'équipe géniale de Réanimation du CHUPAP :**

A Fredo, Pascale, Marc, Fanny, Laurent, JD, Hélène, Bénédicte, Khalid, Florian, Jérémy, Julie, Roland et Elain !

**À l'ensemble des équipes paramédicales rencontrées durant ce parcours !**

**À tous mes amis et co-internes avec qui cette formation n'aurait pas été si mémorable :**

A Célia, Jordy, David, Valentine, Julie, Florian, Bertille, Zoé, Armand, Alizée, Etienne, Julien, Cricri, Jeanne, Jules, Camille, Arthur, Nico, Julia, Margaux, Scalpaul, Diaf, Butori, Leila, Sunniva, Lannou, Hendrik, Elie, Stéfano, Pierre, Younes, Barrucand, Olivier, Loiseau, Charlotte.

**À toutes les rencontres de cette internat Antilles-Guyanes :**

Sofiane, Sophie, Hadri, Nico Paul, Pierre, Ianis, Benoit, Pauline, Stephen, Rudy, Thafa, Thierry, Antoine, Charlotte, Hadri, Mathilde, Arkhan, Pierre, Marine et tous les autres ...

**À mes amis de longues dates qui m'ont toujours soutenu durant ces études :**

A Max, Vincent, Guait, Guitou, Francois, Thomas, Maxence, Sylvain, Maif, Peter, Cedric, Muelif, Julien.

**À mon poisson chirurgien :** Sophie, merci d'être là et de m'avoir toujours soutenu (et supporté !).

**À mes deux chats :** Merco et Miou

**Enfin, je dédie cette thèse à :**

Mes parents et mes grands-parents, Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Merci pour n'avoir jamais manqué de rien. Cette réussite c'est surtout la vôtre. Je vous aime.

## Table des matières

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUME</b>                                                                             | <b>12</b> |
| Français                                                                                  | 12        |
| Anglais                                                                                   | 14        |
| <b>INTRODUCTION</b>                                                                       | <b>16</b> |
| A propos de la pathologie                                                                 | 16        |
| Thérapeutiques, stratégies, procédures de référence et à l'étude.                         | 17        |
| Bénéfices de l'oxygénothérapie nasale à haut débit.                                       | 18        |
| <b>MATERIEL ET METHODE</b>                                                                | <b>20</b> |
| Patients                                                                                  | 20        |
| Prise en charge globale                                                                   | 20        |
| Randomisation                                                                             | 21        |
| Intervention                                                                              | 21        |
| Critère de jugement principal                                                             | 22        |
| Critères de jugement secondaires                                                          | 23        |
| Analyse statistique                                                                       | 23        |
| Suivi de l'étude                                                                          | 24        |
| Aspects éthiques                                                                          | 24        |
| <b>RESULTATS</b>                                                                          | <b>25</b> |
| Caractéristiques basales de la population incluse                                         | 25        |
| Données clinico-biologiques des patients au moment du début et à la fin de l'intervention | 27        |
| Résultats des critères de jugement principal                                              | 29        |
| Résultats des critères de jugement secondaires                                            | 29        |
| <b>DISCUSSION</b>                                                                         | <b>32</b> |
| <b>CONCLUSION</b>                                                                         | <b>36</b> |
| <b>ANNEXES</b>                                                                            | <b>37</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>                                                        | <b>39</b> |
| <b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>                                                               | <b>43</b> |

## RESUME

### Français

**Rationnel :** Les recommandations actuelles placent la lutte contre l'hypoxémie comme un prérequis fondamental dans la prise en charge de tout syndrome majeur chez les patients drépanocytaires.

De récents résultats mettent en avant une méthode alternative, appelée oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD) dans l'administration d'oxygène à haut débit au moyen de canules nasales. L'hypothèse de ce travail est que l'OHD permettrait une meilleure oxygénation ainsi qu'un confort amélioré par rapport à une oxygénothérapie standard, chez les patients drépanocytaires adultes présentant un syndrome thoracique aigu.

**Objectif principal :** Évaluer l'impact de l'OHD sur l'oxygénation chez le patient drépanocytaire nécessitant une oxygénothérapie.

**Objectifs secondaires :** Évaluer le bénéfice de l'OHD sur le confort, et la recherche d'éventuels événements indésirables liés à l'utilisation de l'OHD.

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude interventionnelle mono centrée de catégorie 2, ouverte, en intention de traiter, avec assignation dans 2 groupes en cross over sur l'évaluation d'un dispositif médical, menée dans le service de Réanimation – Grands Brûlés, CHU de la Guadeloupe entre avril 2018 et juillet 2020.

Les patients majeurs présentant un syndrome thoracique aigu étaient randomisés en deux groupes pour recevoir l'oxygénothérapie selon 2 cycles de 2 séances comme suit :

- Groupe 1 : cycle débutant par une séance de MHC 15 L/min, FiO<sub>2</sub> 60% pendant 5 heures, puis OHD par canules nasales, 50L/min et FiO<sub>2</sub> 60% pendant 5 heures.
- Groupe 2 : Cycle débutant par une séance d'OHD par canules nasales, 50 L/min et FiO<sub>2</sub> 60% pendant 5 heures puis MHC 15 L/min, FiO<sub>2</sub> 60% pendant 5 heures.

Le critère de jugement principal était la mesure de la variation de valeur de PaO<sub>2</sub> (mmHg) entre le début et la fin de la séance d'oxygénothérapie ( $\Delta$ PaO<sub>2</sub>) ainsi que le nombre d'épisodes de désaturation inférieur à 96% au cours de chaque séance.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation subjective du confort du patient à chaque séance ainsi que la survenue potentielle d'événements indésirables.

**Résultats :** Au total, 7 patients ont été inclus, 6 ayant réalisé la totalité des 4 phases.

Un n'a réalisé que 2 phases suite à l'intolérance de la technique d'OHD et un patient n'a réalisé aucune phase suite à une perte des données de recueil. Sur l'ensemble des phases entièrement terminées, soit 12 phases par groupe, une amélioration significative de l'oxygénation était observée dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC, ( $\Delta PaO_2$  49 mmHg [13,50-85,25] et 16mmHg [-54,5-30] respectivement,  $p = 0,0363$ ). Le nombre d'épisodes de désaturation était significativement supérieur dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC (respectivement 4 épisodes (33,3%) vs 1 (8,3%),  $p = 0,0455$ )

L'évaluation du confort du patient était équivalente dans les 2 groupes (respectivement 9,42/10 [6,96-10] et 8,30/10 [4,71-9,38],  $p = 0,306$ ), de même que le nombre de phases présentant au moins un événement indésirable (OHD 38,5% vs MHC 15,4%,  $p=0,114$ ).

8 événements indésirables ont été recensés dans le groupe OHD vs 3 dans le groupe MHC.

**Conclusion :** Notre étude rapporte un bénéfice de l'OHD en terme d'oxygénation des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation vis à vis de techniques conventionnelles avec une sensation de confort superposable.

## Anglais

**Rationale :** Oxygen therapy is a corner stone of care in adult sickle cell disease admitted in intensive care unit. Recent findings point to an alternative method, called high-flow conditioned oxygen therapy (HFCO) in delivering high flow oxygen through nasal cannulas. The hypothesis of this work is that HFCO would provide better oxygenation as well as improved comfort compared to standard oxygen therapy, in adult sickle cell patients with acute chest syndrome.

**Main objective :** To assess the impact of HDO on oxygenation in sickle cell patients requiring oxygen therapy.

**Secondary objective :** To assess the benefit of HDO on comfort, and to look for possible adverse events related to the use of HDO.

**Patients and Methods :** This is a category 2, open-label, intention-to-treat, mono-centric intervention study, with assignment in 2 cross-over groups on the evaluation of a medical device between April 2018 and July 2020 at CHU Guadeloupe intensive care unit.

Adult patients with acute chest syndrome were randomized into two groups to receive oxygen therapy in 2 cycles of 2 sessions as follows :

- Group 1: cycle starting with a session of MHC 15 L / min, FiO2 60% for 5 hours, then OHD by nasal cannulas, 50L / min and FiO2 60% for 5 hours.
- Group 2: Cycle starting with a session of OHD by nasal cannulas, 50 L / min and FiO2 60% for 5 hours then MHC 15 L / min, FiO2 60% for 5 hours.

The primary outcome measures were the measurement of the change in PaO2 value (mmHg) between the start and the end of the oxygen therapy session ( $\Delta$ PaO2) and the number of desaturation episodes less than 96% during each session.

Secondary outcomes were the subjective assessment of patient comfort at each session as and potential occurrence of adverse events.

**Results :** A total of 7 patients were included, 6 having completed all 4 phases.

One only completed 2 phases due to intolerance of the OHD technique and one patient did not complete any phase due to loss of collection data. Over all the fully completed phases, i.e. 12 phases per group, a significant improvement in oxygenation was observed in the OHD group compared to the MHC group, ( $\Delta PaO_2$  49 mmHg [13.50-85.25] and 16mmHg [-54.5-30] respectively,  $p = 0.0363$ ). The number of desaturation episodes was significantly higher in the OHD group compared to the MHC group (respectively 4 episodes (33.3%) vs 1 (8.3%),  $p = 0.0455$ )

The evaluation of patient comfort was equivalent in the 2 groups (respectively 9.42 / 10 [6.96-10] and 8.30 / 10 [4.71-9.38],  $p = 0.306$ ), likewise than the number of phases with at least one adverse event (38.5% OHD vs 15.4% MHC,  $p = 0.114$ ).

8 adverse events were identified in the OHD group vs. 3 in the MHC group.

**Conclusion :** Our study reports a benefit of HDO in terms of oxygenation of adult sickle cell patients admitted to intensive care with respect to conventional techniques with a superimposable feeling of comfort.

## INTRODUCTION

### A propos de la pathologie

Le syndrome thoracique aigu (STA) est la principale cause de mortalité et d'hospitalisation des patients drépanocytaires, atteignant principalement les patients homozygotes SS, mais également les patients hétérozygotes SC et S-béta thalassémiques (1,2). Son origine est multifactorielle, associant à des degrés variables, embolie graisseuse ou cruorique, thrombose in situ, sepsis, infarctus costaux et trouble ventilatoire à type d'atélectasie. Outre ces éléments, de nombreux facteurs aggravants ont été décrits tels que la présence de douleurs pariétales ou abdominales, la grossesse, une chirurgie abdominale ou gynécologique récente, ainsi que des facteurs iatrogènes notamment en cas de prise de corticoïdes ou de surdosage en opiacés (3).

De l'ensemble de ces éléments résultent une hypoxie alvéolaire à l'origine d'une vasoconstriction puis d'une vaso-occlusion via la genèse d'hématies falciformes (2,3). Le stimulus hypoxique représente une étape fondamentale, notamment de par la nature réversible de l'ensemble de ces phénomènes en cas de levée de la dette en oxygène (4). Initialement mis en lumière par Bessis et Delpech en 1982, l'hypoxie agit comme l'un des nombreux stimuli à l'origine de la polymérisation de l'hémoglobine (HbS), de la genèse des érythrocytes déformés et des phénomènes occlusifs en résultant (5).

Les recommandations actuelles placent la lutte contre l'hypoxémie comme un prérequis fondamental dans la prise en charge de tout syndrome majeur chez les patients drépanocytaires, au même titre notamment que l'hydratation, le contrôle efficace et précoce de la douleur, la prise en charge de l'anxiété, la kinésithérapie respiratoire systématique, l'antibiothérapie probabiliste en cas de fièvre et la réduction du taux d'HbS (6–9). Ainsi la cible thérapeutique recommandée est soit une saturation en oxygène transdermique (SpO<sub>2</sub>) à maintenir au-dessus de 98 %, soit, en cas de signes de gravité clinique ou sur la gazométrie artérielle, une saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) ≥ 98 % (9).

Il est cependant important de souligner qu'au-delà de la nécessité d'assurer systématiquement et précocement une oxygénation optimale des patients, les recommandations actuelles ne spécifient pas le mode préférentiel d'administration de l'oxygénothérapie (8,9).

## Thérapeutiques, stratégies, procédures de référence et à l'étude.

Il convient ainsi de distinguer les modes actuels possibles d'administration de l'oxygène, que ce soit via des techniques dites conventionnelles, avec des interfaces telle que des lunettes à oxygène ou masque à haute concentration (MHC) ou des techniques de ventilation dites non invasives telle que la ventilation non invasive (VNI).

Concernant l'oxygénothérapie conventionnelle (via lunettes ou MHC), des travaux récents ont remis en question le bénéfice réel de ces techniques, notamment de par l'absence d'amélioration de l'oxygénation alvéolaire dans les zones les plus touchées par les inadéquations ventilation-perfusion au cours des STA (4,10,11).

De plus, l'absence de conditionnement de l'oxygène délivré au patient est potentiellement source d'inconfort suite à l'absence de réchauffement du mélange inspiré, et d'une humidification très insuffisante même en présence d'un barboteur (12). En effet lors d'une détresse respiratoire aiguë, la ventilation minute du patient peut varier entre 30 et 120 L/min (13), alors que le débit maximal via MHC en présence d'un barboteur est limité à 15L/min, cela signifie que la proportion d'air humidifié délivrée est très faible, questionnant ainsi l'intérêt clinique et le bénéfice d'humidifier 10 % du débit inspiratoire (14).

Enfin, la principale limite de ce type d'interface d'oxygénothérapie est la fraction inspirée en oxygène ( $FiO_2$ ), elle aussi dépendante de la ventilation minute du patient, la  $FiO_2$  est donc limitée et non maîtrisée (par exemple la  $FiO_2$  maximale sur les masques type Venturi est de 60%) (15,16).

L'alternative que représentent les méthodes d'oxygénation non invasives, et notamment la VNI, a été porteuse d'espoir. Cependant, dans la population drépanocytaire aucune n'a démontré une quelconque supériorité face aux techniques d'oxygénothérapie conventionnelle.

Ainsi dans la population adulte drépanocytaire présentant un STA, le travail référence de l'équipe du Dr Fartoukh ne montrait aucun bénéfice de la VNI que ce soit concernant l'oxygénation, les besoins transfusionnels érythrocytaires ou le devenir des 67 patients inclus. De plus, les résultats de ce travail objectivaient de manière statistiquement significative chez les patients étudiés au cours des 4 heures de VNI quotidiennes un plus grand inconfort ainsi qu'une durée de séjour en soins intensifs augmentée (5 (4-6) jours et 6 (5-7) dans le groupe O2 et VNI respectivement ;  $p=0.02$ ) (3).

Ces données contribuent probablement à l'absence de place de la VNI dans l'algorithme de prise en charge des patients drépanocytaires présentant un STA.

En parallèle des modes précédemment décrits, une nouvelle approche concernant l'oxygénothérapie a récemment émergé en Réanimation de par l'administration d'une oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD).

### Bénéfices de l'oxygénothérapie nasale à haut débit.

L'utilisation dans les services de réanimation adultes de l'OHD par canules nasales n'est que récente. Cette technique, issue du domaine de la néonatalogie (17), permet l'administration d'une oxygénothérapie à haut débit (OHD) via un mélangeur air-oxygène permettant de maîtriser la fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) et de générer des débits élevés (jusqu'à 60 l/min).

Le débit, la FiO<sub>2</sub>, l'humidité et la chaleur de l'oxygénothérapie peuvent être ainsi paramétrés contrairement aux techniques conventionnelles d'oxygénothérapie.

Les données de la littérature actuellement disponibles concernant l'OHD montrent (16,18,19) :

- Une administration constante de la FiO<sub>2</sub>, et ce grâce à un débit supérieur à la ventilation minute du patient (jusqu'à 60L/min)
- un effet « wash-out » de l'espace mort anatomique naso-pharyngé.
- une meilleure tolérance que le MHC ou la VNI lors des détresses respiratoires aiguës.
- la genèse d'une pression positive expiratoire dans les voies aériennes permettant d'améliorer les anomalies ventilation/perfusion, sous réserve d'une fermeture de la bouche au cours de l'administration.
- un réchauffement et l'humidification des gaz réduisant la broncho constriction réflexe et la résistance des voies aériennes, ainsi que les douleurs pharyngées.

Au-delà de l'aspect technique, le bénéfice clinique de l'administration de l'OHD est actuellement démontré dans plusieurs domaines tels la prise en charge post-extubation immédiate (20,21), la phase de pré-oxygénation avant intubation orotrachéale (22) lors du temps d'apnée per-intubation (23) et lors de l'oxygénothérapie per fibroscopie bronchique (24).

Son bénéfice semble également démontré dans la prise en charge de la détresse respiratoire aiguë hypoxique non hypercapnique en Réanimation (18,19,25). Ce constat semble superposable chez les patients immunodéprimés (26).

Pour rappel, en 2012, l'équipe du Dr Ricard avait publié les résultats d'un travail prospectif observationnel sur 20 patients en détresse respiratoire aiguë hypoxique sous MHC 15 L/min. Dans ce travail tous les patients avaient bénéficié de la mise sous OHD, avec une FiO2 moyenne équivalente (entre 50 et 60%) et un débit moyen de l'ordre de 40 L/min (25). Ce travail avait mis en évidence, après mise sous OHD :

- Une augmentation significative de la SpO2 (93.5% (90-98.5) vs 98.5% (95.5-100) ;  $p = 0.0003$ ).
- Une augmentation significative de la PaO2 de 65.5 (53.5-83.5) à 114.5 mmHg (72.5-192) ( $p = 0.001$ )

Dans l'étude FLORALI, chez 310 patients présentant une détresse respiratoire aiguë de nature hypoxique non hypercapnique, le groupe sous OHD présentait un taux moindre d'intubation à J28 (38%) comparativement aux groupes O2 conventionnelle et VNI (respectivement 47% et 50%). Le nombre de jours sans ventilation mécanique était également augmenté par rapport aux 2 autres groupes ce qui laissait entrevoir un potentiel bénéfice de la diffusion de l'OHD dans les services de réanimation (18).

## Hypothèse

L'hypothèse principale de notre travail est qu'une oxygénothérapie par OHD serait plus efficace qu'une administration conventionnelle d'oxygène par MHC dans une population de patients adultes drépanocytaires présentant un syndrome thoracique aigu.

## MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude interventionnelle mono centrique de catégorie 2, ouverte, randomisée, menée dans le service de Réanimation – Grands Brûlés, du CHU de Guadeloupe entre avril 2018 et juillet 2020.

### Patients

Était éligible tout patient adulte drépanocytaire (S/S ; S/C ou B-thalassémique) présentant un syndrome thoracique aiguë défini par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants : image d'infiltrat pulmonaire à la radiographie thoracique avec ou non une douleur thoracique, une hyperthermie supérieur à 38,5°C, une fréquence respiratoire supérieur à 20 cycles par minute, une toux, une dyspnée aiguë, des expectorations ou des anomalies de l'auscultation pulmonaire (crépitations, souffle tubaire).

Les critères d'exclusions étaient définis par la grossesse, (période per et post-partum immédiate) ou période d'allaitement, patient mineur ou majeur sous tutelle/curatelle ou privé de liberté, et la non affiliation à un régime de la Sécurité Sociale.

Les autres critères d'exclusion étaient la présence de critères de gravité clinique suivants : Score de Glasgow inférieur à 12/15, pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mmHg ou supérieure à 180 mmHg, pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 110 mmHg, la nécessité d'amines vasopressives ou la présence de signes de détresse respiratoire aiguë voire la nécessité d'une intubation immédiate décidée par le clinicien responsable.

### Prise en charge globale

La prise en charge de tout patient adulte drépanocytaire présentant un STA dans le service de Réanimation – Grands Brûlés du CHU de Guadeloupe se déroulait conformément aux recommandations de l'HAS, publiées en 2010 et 2015, sur les modalités de prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte (8,9), à savoir :

- Repos strict au lit
- Hydratation parentérale (30 ml/kg/jour)
- Oxygénothérapie hors VNI ou OHD (objectif une SpO<sub>2</sub> > 98%)
- Analgésie systématique par palier 1, 2 et 3 selon intensité
- Traitement de l'anxiété (HYDROXYZINE 25 à 100 mg/j)

- Kinésithérapie respiratoire (Respiflow° / kiné-bouteille)
- Supplémentation systématique en acide folique
- Antibiothérapie systématique si fièvre par AMOXICILLINE à 100mg/kg/jour IV ou une association CEFOTAXIME 3g/j IV et SPIRAMYCINE 1.5 MUI 3/j IV
- Transfusion ou échange transfusionnel si présence d'un signe de gravité, programme transfusionnel au long cours, anémie inférieure à 6 g/dl mal tolérée, absence d'amélioration après 72h, sepsis grave ou femme enceinte/post-partum immédiat.

## Randomisation

La liste de randomisation a été établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. Lors de l'inclusion d'un patient dans l'étude, l'investigateur se connectait à l'étude sur le logiciel dédié ClinSight afin de renseigner la page de l'eCRF dédié à la randomisation. Une fois la page complétée, le logiciel fournissait à l'investigateur le groupe d'affectation du patient selon la liste de randomisation préalablement importée.

Les effectifs de patients affectés aux stratégies de prise en charge (Groupe 1 : MHC puis OHD ; Groupe 2 : OHD puis MHC) étaient équilibrés (nombre de patients identiques entre les deux groupes).

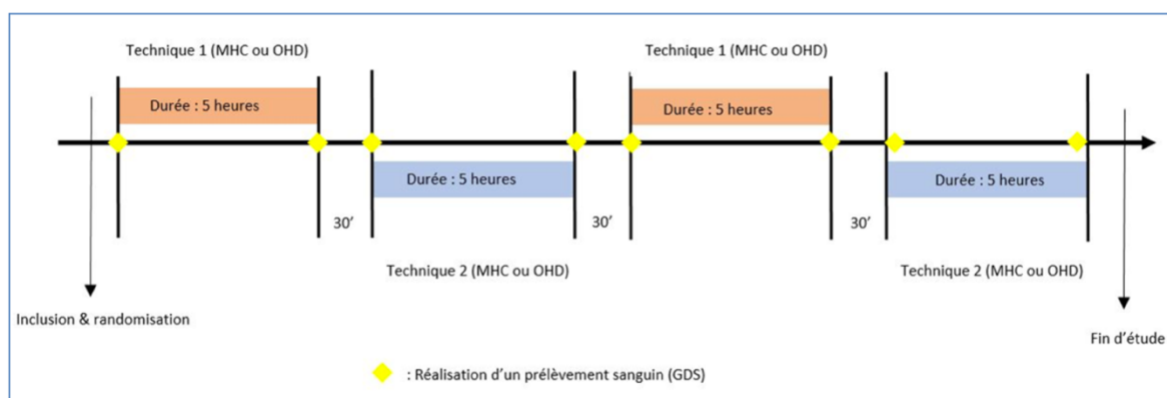
## Intervention

Les patients inclus ont été ainsi randomisés en deux groupes pour recevoir l'oxygénothérapie selon 2 cycles de 2 séances comme suit (Figure 1) :

- Groupe 1 : Cycle débutant par une séance de MHC 15 L/min, FiO2 60% pendant 5 heures, puis OHD par canules nasales, 50L/min et FiO2 60% pendant 5 heures.
- Groupe 2 : Cycle débutant par une séance d'OHD par canules nasales, 50 L/min et FiO2 60% pendant 5 heures puis MHC 15 L/min, FiO2 60% pendant 5 heures.

Chaque cycle était répété une fois, pour un total de 4 séances de 5 heures, séparé par des intervalles libres de 30 minutes, soit une durée totale de participation pour chaque patient inclus de 22 heures.

*Figure 1 : Schéma de l'étude OPTIDREPA*



L'oxygénothérapie au MHC été réalisée au moyen d'un masque adulte avec tubulure à oxygène dit de « Venturi » (modèle VRA30, TELEFLEX MEDICAL) permettant de fixer pour un débit à 15 L/min et une FIO<sub>2</sub> estimée entre 24 et 60% (27). La FIO<sub>2</sub> cible était fixée à 60% avec un débit d'O<sub>2</sub> à 15 L/min.

L'oxygénothérapie par OHD délivrée par canules nasales était administrée via un débitmètre (haut débit 30 à 50 L/min) monté sur un mélangeur air-oxygène (FiO<sub>2</sub> de 21 à 100%) avec des réglages initiaux de débit (50 L/min), de FiO<sub>2</sub> (60%) et de température (37°C) identique. Les fournitures nécessaires pour l'OHD (AIRVO 2TM et OPTIFLOWTM) ont été fournies par le constructeur FISHER ET PAYKEL.

Dans l'optique de faciliter les prélèvements sanguins itératifs au cours de l'étude, tout patient inclus était informé et a accepté la pose d'un cathéter artériel sous anesthésie locale.

### Critère de jugement principal

L'objectif primaire de ce travail était d'évaluer le bénéfice en terme d'oxygénation de l'OHD par rapport à une oxygénothérapie « classique » au MHC. Le critère de jugement principal était la mesure de la variation de valeur de PaO<sub>2</sub> entre le début et la fin de la séance d'oxygénothérapie ( $\Delta$ PaO<sub>2</sub>)

A noter qu'un délai de 30 minutes était respecté avant réalisation de la nouvelle gazométrie de la séance suivante conformément au schéma de l'étude (Figure 1). Enfin, de manière étroite, était rapporté la survenue éventuelle d'épisodes de désaturation, définie par une SpO<sub>2</sub> < 96% au cours chaque séance. Tout épisode était notifié et consigné dans le carnet de surveillance du patient.

## Critères de jugement secondaires

Les autres critères de jugement définis au préalable étaient :

- L'évaluation du confort du patient via une échelle comprise entre 0 et 10, 0 correspondant à « un état du patient très inconfortable, insupportable » et 10 « un état confortable, calme voire endormi ».

Ce critère était évalué au début de chaque séance puis toutes les 15 minutes (15, 30, 45, 60 minutes) pendant la 1ère heure puis toutes les heures (H2, H3, H4 et H5).

- L'incidence des événements indésirables ou difficultés liées à l'utilisation des 2 techniques d'oxygénothérapie : prurit ou inconfort nasal, sécheresse buccale ou des muqueuses, sensation de soif, intolérance à la technique (auditive, visuelle), apparition d'une détresse respiratoire définie par une polypnée supérieure à 40 cycles par minute, un épisode de désaturation inférieure à 90% pendant plus de 5 minutes en l'absence de problème technique, une agitation avec sueurs profuses, un épuisement respiratoire, une cyanose ou indication d'une intubation retenue par le médecin référent.

Les constantes vitales (FC, FR, SpO2, PAS, PAM) ainsi que la dyspnée et l'évaluation de la sécheresse buccale via une échelle comprise entre 0 et 10, 0 étant « un patient sans aucune sécheresse ni dyspnée » et 10 étant « un patient avec sensation de soif intense et très dyspnéique ») étaient recueillis au début de chaque séance puis toutes les 15 minutes (15, 30, 45, 60 minutes) pendant la 1ère heure puis toutes les heures (H2, H3, H4 et H5).

## Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé dans l'hypothèse d'observer une augmentation de la valeur de la PaO2 d'au moins 30 mmHg dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC, cette hypothèse repose sur des données de la littérature (25).

Dans cette étude réalisée en cross-over en intention de traiter, 20 patients étaient envisagés pour détecter une différence entre les deux groupes avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05. Les résultats étaient exprimés sous forme de médiane et d'intervalle InterQuatile [Q1-Q3] pour les données quantitatives et en effectif (n) et pourcentage (%) pour les données qualitatives.

Pour les comparaisons les tests usuels sur séries appariées étaient utilisés : les tests du Chi-2 de Mac Nemar ou exact de Fisher pour les variables catégorielles et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. La totalité des analyses statistiques, ainsi que la réalisation des figures étaient réalisées grâce au logiciel SPSS.

## Suivi de l'étude

L'ensemble des données était recueilli sur un cahier de recueil d'observation intermédiaire (CRF) en papier par le personnel du service puis saisie sur un CRF électronique (eCRF) implémenté sous l'application professionnelle ClinSight®. Cette application respectait la norme 21 CFR Part 11.

Aucune donnée nominative n'a figuré dans la base de données.

Un attaché de recherche clinique, mandaté par le promoteur, effectuait régulièrement des visites afin de vérifier l'adhésion au protocole et à l'exactitude des données enregistrées. Chaque visite faisait l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

Le promoteur, les investigateurs, et le statisticien de l'étude étaient engagés à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et la déclaration d'Helsinki.

Les fournitures nécessaires pour l'OHD (AIRVO 2™ et OPTIFLOW™) étaient fournies par le constructeur FISHER ET PAYKEL qui n'avait aucune participation dans l'étude.

Cette recherche était enregistrée sur le site ClinicalTrial.gov.

## Aspects éthiques

Conformément à la législation en vigueur actuellement, le protocole a été validé par le CPP Sud-Est III (2017-A02406-47, 02/10/2017). Le consentement écrit de chaque patient a été recueilli au moment de l'inclusion, avant randomisation, après informations orales et écrites remises au patient par l'investigateur.

## RESULTATS

Durant la période entre avril 2018 et au juin 2020, 7 patients ont été inclus.

Concernant l'adhésion au protocole, seuls 6 patients ont réalisé la totalité des 4 phases, un patient a refusé de participer à l'étude après 2 phases (intolérance de la technique).

Un patient n'a réalisé aucune phase suite à une perte des données de recueil.

Au total donc, 26 phases ont été débutées, 13 phases d'OHD et 13 phases d'oxygénothérapie par MHC. Compte tenu du patient avec intolérance, 25 phases ont ainsi été entièrement terminées, 12 dans le groupe OHD et 13 dans le groupe MHC.

Dans un souci de cohérence vis à vis du protocole, l'analyse des critères de jugements a été réalisée sur les phases entièrement terminées soit sur 24 phases, 12 phases d'OHD et 12 phases MHC.

### Caractéristiques basales de la population incluse

Les données démographiques des patients inclus sont rapportées dans le tableau 1.

L'âge médian de la population était de 27 ans [21-40 ans], le phénotype drépanocytaire majeur était la forme homozygote S/S (85,7%). La majeure partie de la population avait une atteinte peu sévère de la maladie, se traduisant par un score médian de Hebbel à 2 [1,5-3,5].

Les motifs de consultation initiale aux urgences étaient : survenue de crises vaso-occlusives périphériques (42,9%), syndrome thoracique aigu (14,3%), priapisme (14,3%), douleur thoracique (14,3%), autre raison (14,3%). Les patients présentaient un score IGS II, Indice de Gravité Simplifié, médian de 28 [17,5-32] et une évaluation de la douleur par une échelle visuelle analogique de 7/10 [3-7,5].

Tableau 1

|                                                             |                      |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| Patients (n)                                                | 7                    |
| Age (années)                                                | 27 (21-40)           |
| Sexe masculin (n, %)                                        | 4 (57,1)             |
| Phénotype Drépanocytaire, SS/SC (n, %)                      | 6 (85,7) -/ 1 (14,3) |
| Hebbel score                                                | 2 (1,5-3,5)          |
| Traitement de fond par Hydroxyurée (n, %)                   | 4 (57,1)             |
| Nombre de jours avant admission en unité de soins intensifs | 3 (1-3,5)            |
| <b>Motifs d'admission aux urgences :</b>                    |                      |
| Crises vaso-occlusives périphériques (n, %)                 | 3 (42,9)             |
| Syndrome thoracique aigu (n, %)                             | 1 (14,3)             |
| Priapisme (n, %)                                            | 1 (14,3)             |
| Crises vaso-occlusive thoracique (n, %)                     | 1 (14,3)             |
| Autres (n, %)                                               | 1 (14,3)             |
| <b>Données à l'arrivée en soins intensifs :</b>             |                      |
| Score IGS II                                                | 28 (17,5-32)         |
| Pression Artérielle Systolique, mmHg                        | 122 (115,5-143,5)    |
| Pression Artérielle Diastolique, mmHg                       | 93 (88,5-101)        |
| Fréquence Cardiaque, bpm                                    | 112 (94,5-118,5)     |
| Fréquence respiratoire, cpm                                 | 23.5 (21,5-24,75)    |
| Echelle visuelle analogique douleur (0-10)                  | 7 (3-7,5)            |
| Hémoglobine, g/dL                                           | 7.8 (7,55-9,8)       |
| Globules blancs, 10 <sup>3</sup> /μL                        | 18.10 (12,65-16,94)  |
| Plaquettes, 10 <sup>3</sup> /μL                             | 377 (243-419)        |
| Lactate dehydrogenase, UI/L                                 | 607 (474,8-744,5)    |
| Temps prothombine, %                                        | 74 (65-76)           |
| Protein C reactive, mg/L                                    | 99.2 (23,3-180,5)    |

*Le score de Hebbel est détaillé en Annexe 1. Le score IGS II (Index de Gravité Simplifié II) est un score permettant d'évaluer la sévérité d'un patient et fait partie des scores utilisés en soins intensifs et réanimation. Les paramètres à prendre en compte sont les paramètres les plus graves recueillis pendant les 24h suivant l'admission en soins intensifs*

## Données clinico-biologiques des patients au moment du début et à la fin de l'intervention

En début de phase (M0), la pression partielle artérielle en oxygène PaO<sub>2</sub> était équivalente quelque soit le mode d'oxygénation utilisé, MHC ou OHD (119 mmHg [84-166] vs 106 mmHg [79-135] respectivement,  $p = 0,418$ ). En fin de phase, soit après 5 heures d'oxygénothérapie, le constat était identique quel que soit le mode d'oxygénothérapie utilisé (PaO<sub>2</sub> 141 mmHg [100,25-197] dans le groupe OHD contre PaO<sub>2</sub> à H5 à 126 mmHg [96,75-152,25] dans le groupe MHC,  $p = 0,340$ ).

Concernant les autres paramètres, rapportés dans le tableau 2, aucune différence significative n'était observée entre les deux phases lors de l'initiation et la fin de l'intervention.

*Tableau 2 : Données clinico-biologique à H0 et H5 des différentes phases.*

|                           | M0               |                  |        | H5               |                  |       |
|---------------------------|------------------|------------------|--------|------------------|------------------|-------|
|                           | MHC (N=13)       | OHD (N=13)       | p      | MHC (N=12)       | OHD (N=12)       | p     |
| <b>PaO2 (mmHg)</b>        |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 119 [60,0-233]   | 106 [5,0-203]    | 0,418  | 126 [1,00-184]   | 141 [84,0-264]   | 0,340 |
| Q1 - Q3                   | 84 - 166         | 79 - 135         |        | 96,75 - 152,25   | 100,25 - 197     |       |
| <b>Confort</b>            |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min- Max]         | 10,0 [4,00-10,0] | 9,00 [0-10,0]    | 0,0992 | 8,50 [2,00-10,0] | 9,00 [0-10,0]    | 0,774 |
| Q1 - Q3                   | 9 - 10           | 4 - 9            |        | 5 - 10           | 5 - 10           |       |
| <b>FR (/min)</b>          |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 22,5 [15,0-30,0] | 22,0 [12,0-30,0] | 0,294  | 26,0 [12,0-30,0] | 24,0 [15,0-28,0] | 0,395 |
| Q1 - Q3                   | 20 - 26,75       | 14,5 - 24,5      |        | 18,5 - 27,0      | 17,5 - 2,5       |       |
| <b>SpO2 (%)</b>           |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 100 [96,0-100]   | 100 [94,0-100]   | 0,909  | 100 [97,0-100]   | 100 [97,0-100]   | 0,641 |
| Q1 - Q3                   | 98 - 100         | 98 - 100         |        | 99 - 100         | 99 - 100         |       |
| <b>FC (bpm)</b>           |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 98,0 [67,0-119]  | 100 [78,0-129]   | 0,877  | 103 [86,0-117]   | 98,0 [86,0-124]  | 0,582 |
| Q1 - Q3                   | 94 - 105         | 86 - 115         |        | 91 - 107         | 87,75 - 106      |       |
| <b>PAS (mmHg)</b>         |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 122 [109-160]    | 130 [111-156]    | 0,644  | 128 [104-169]    | 137 [111-154]    | 0,214 |
| Q1 - Q3                   | 114 - 138        | 118 - 140        |        | 117 - 132        | 132.25 - 147.25  |       |
| <b>PAM (mmHg)</b>         |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 95,0 [61,0-110]  | 88,0 [62,0-108]  | 0,644  | 89,0 [60,0-112]  | 97,0 [72,0-101]  | 0,853 |
| Q1 - Q3                   | 79 - 100         | 79 - 92          |        | 82 - 101         | 83 - 99,25       |       |
| <b>Dyspnée</b>            |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 0 [0-7,00]       | 0 [0-5,00]       | 0,341  | 0 [0-5,00]       | 0 [0-5,00]       | 0,471 |
| Q1 - Q3                   | 0 - 0            | 0 - 3            |        | 0 - 0            | 0 - 2,25         |       |
| <b>Sécheresse buccale</b> |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 0 [0-7,00]       | 0 [0-10,0]       | 0,341  | 0 [0-7,00]       | 0 [0-9,00]       | 0,940 |
| Q1 - Q3                   | 0 - 2            | 0 - 0            |        | 0 - 2            | 0 - 0,5          |       |
| <b>FiO2 (%)</b>           |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 60,0 [25,0-60,0] | 60,0 [21,0-60,0] | 0,809  | 60,0 [60,0-60,0] | 60,0 [25,0-60,0] | 0,384 |
| Q1 - Q3                   | 34,5 - 60        | 60 - 60          |        | 60 - 60          | 60 - 60          |       |
| <b>pH</b>                 |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 7,41 [7,32-7,46] | 7,41 [7,33-7,50] | 0,717  | 7,42 [7,33-7,46] | 7,43 [7,31-7,45] | 0,643 |
| Q1 - Q3                   | 7,40 - 7,42      | 7,38 - 7,44      |        | 7,38 - 7,42      | 7,38 - 7,43      |       |
| <b>PaCO2 (mmHg)</b>       |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 42,0 [38,0-49,0] | 40,0 [32,0-49,0] | 0,164  | 40,0 [34,0-56,0] | 42,5 [32,0-50,0] | 0,665 |
| Q1 - Q3                   | 39 - 44          | 37 - 42          |        | 38.75 - 43.75    | 39.50 - 48.25    |       |
| <b>HCO3 (UI/mL)</b>       |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 27,0 [24,0-28,0] | 26,0 [20,0-29,0] | 0,437  | 26,0 [22,0-31,0] | 26,0 [22,0-30,0] | 0,554 |
| Q1 - Q3                   | 24 - 28          | 23 - 27          |        | 23.75 - 26.50    | 25 - 27.25       |       |
| <b>SaO2</b>               |                  |                  |        |                  |                  |       |
| Median [Min-Max]          | 99,0 [91,0-99,0] | 98,0 [85,0-100]  | 0,915  | 99,0 [98,0-99,0] | 99,0 [99,0-100]  | 0,573 |
| Q1 - Q3                   | 98 - 99          | 97 - 99          |        | 99 - 99          | 98 - 99          |       |

*L'échelle de confort était comprise entre 0 et 10, 0 correspondant à « un état du patient très inconfortable, insupportable » et 10 « un état confortable, calme voire endormi ».*

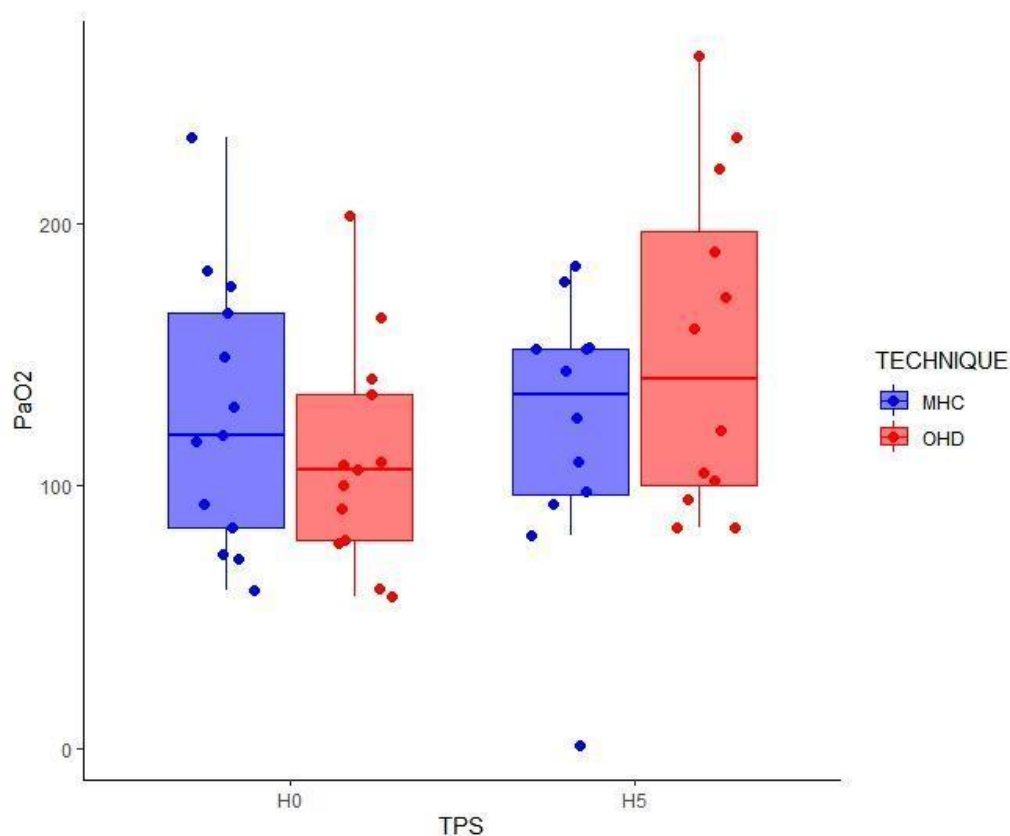
*Les échelles de dyspnée et de sécheresse buccale étaient comprises entre 0 et 10, 0 étant « un patient sans aucune sécheresse ni dyspnée » et 10 étant « un patient avec sensation de soif intense et très dyspnéique »*

## Résultats des critères de jugement principal

Sur l'ensemble des 24 phases complétées, soit 12 phases par groupe, une amélioration significative de l'oxygénation était observée dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC, ( $\Delta PaO_2$  49 mmHg [13,50-85,25] vs 16 mmHg [-54,5-30] respectivement,  $p = 0,0363$ ).

(Figure2 et Tableau 3)

*Figure 2*



*Variation de valeur de PaO2 (mmHg) entre le début et la fin de la séance d'oxygénothérapie ( $\Delta PaO_2$ )*

Concernant le nombre de désaturation au cours de la phase, le nombre d'épisodes de désaturation (définie par une SpO2 inférieure à 96%) était significativement supérieur dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC (4 épisodes (33,3%) vs 1 (8,3%) respectivement,  $p = 0,0455$ ). (Tableau 3)

## Résultats des critères de jugement secondaires

L'ensemble des données est présenté dans le tableau 3 et figure 3.

L'évaluation du confort du patient était équivalente dans les 2 groupes (respectivement 9,42/10 [6,96-10] et 8,30/10 [4,71-9,38],  $p = 0,306$ ).

Sur l'ensemble des phases débutées (26), il n'y avait pas de différence sur le nombre de phases présentant au moins 1 évènements indésirables sous OHD (38,5%) par rapport aux phases de MHC (15,4%), p 0,114.

Tableau 3 : Analyse des critères de jugement principal et secondaire

| Critères de Jugement                                 | Toutes les phases terminées       |                   |        |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------|
|                                                      | MHC (N=12)                        | OHD (N=12)        | p      |
| <b>Variation de PaO2 entre début et fin de phase</b> |                                   |                   |        |
| Median [Min-Max]                                     | 16,0 [-81,0-48,0]                 | 49,0 [-62,0-163]  | 0,0363 |
| Q1 - Q3                                              | -54,5 – 30,0                      | 13,50 – 85,25     |        |
| <b>Désaturation au cours de la phase</b>             |                                   |                   |        |
| Non                                                  | 11 (91,7%)                        | 8 (66,7%)         | 0,0455 |
| Oui                                                  | 1 (8,3%)                          | 4 (33,3%)         |        |
| <b>Confort moyen du patient au cours de la phase</b> |                                   |                   |        |
| Median [Min-Max]                                     | 9,42 [4,67-10,0]                  | 8,30 [0-10,0]     | 0,306  |
| Q1 - Q3                                              | 6,96 - 10                         | 4,71 – 9,38       |        |
| <b>Nombre de phases avec évènements indésirables</b> | <b>Toutes les phases débutées</b> |                   |        |
|                                                      | <b>MHC (N=13)</b>                 | <b>OHD (N=13)</b> |        |
| Pas d'événement indésirable                          | 11 (84,6%)                        | 8 (61,5%)         | 0,114  |
| Au moins 1 évènement indésirable                     | 2 (15,4%)                         | 5 (38,5%)         |        |

*L'échelle de confort est comprise entre 0 et 10, 0 correspondant à « un état du patient très inconfortable, insupportable » et 10 « un état confortable, calme voire endormi ».*

Au total 11 évènements indésirables sur les 26 phases débutées ont été rapportés, dont 8 sur les phases d'OHD et 3 sur les phases de MHC. Les détails sont résumés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Événements indésirables au cours de l'étude

| Évènements indésirables        | n  | %     |
|--------------------------------|----|-------|
| Inconfort nasal                | 3  | 27,3  |
| Intolérance à la technique     | 3  | 27,3  |
| Sécheresse buccale ou muqueuse | 2  | 18,2  |
| Sensation de soif              | 2  | 18,2  |
| Autre                          | 1  | 9,1   |
| Total                          | 11 | 100,0 |

Tableau 5 : Détails des événements indésirables par type de phases et par patients avec le type d'intervention symptomatique

| Patient | Phase | Technique | Type EI                    | Réglages               | Mesures symptomatiques |
|---------|-------|-----------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| 01      | 1     | MHC       | Sécheresse buccale         |                        | Boisson                |
| 01      | 1     | MHC       | Sensation de soif          |                        | Boisson                |
| 01      | 2     | OHD       | Inconfort nasal            | Diminution à 40 l/min  | Boisson                |
| 01      | 2     | OHD       | Intolérance à la technique | Diminution à 40 l/min  | Boisson                |
| 01      | 4     | OHD       | Inconfort nasal            | Diminution température |                        |
| 01      | 4     | OHD       | Autre                      |                        | Mesure locale          |
| 02      | 2     | OHD       | Intolérance à la technique |                        | Stop OHD               |
| 07      | 1     | MHC       | Sensation de soif          |                        | Boisson                |
| 07      | 2     | OHD       | Inconfort nasal            | Diminution à 40 l/min  |                        |
| 07      | 2     | OHD       | Sécheresse buccale         |                        | Boisson                |
| 07      | 4     | OHD       | Intolérance à la technique | Diminution à 20 l/min  |                        |

A noter qu'aucune aggravation de l'état respiratoire des patients inclus n'a été observée au cours de l'étude.

## DISCUSSION

Cette étude pilote, prospective, randomisée, en cross-over, monocentrique au CHU de la Guadeloupe est à notre connaissance l'une des premières à évaluer le bénéfice potentiel de l'oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit dans la population drépanocytaire.

### Bénéfice en terme d'oxygénation

Le bénéfice en terme d'oxygénation, au travers d'une amélioration de la PaO<sub>2</sub>, apparaît ainsi significatif par rapport à une technique usuelle, dans le cadre de notre travail, via le masque à haute concentration type Venturi. Ce résultat, attendu, fait écho aux nombreuses publications rapportées dans diverses populations, largement non drépanocytaires, admises en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë (16). Historiquement, les premières publications sur l'OHD rapportaient un net bénéfice sur l'oxygénation des patients. Ainsi, dans un échantillon de patients admis pour détresse respiratoire aiguë, l'équipe du Dr Roca rapportait une augmentation significative de la PaO<sub>2</sub> (127 (83–191) mmHg vs 77 (64–88) mm Hg,  $p = 0,002$ ) et une diminution de la fréquence respiratoire (21 (18–27) cycles/min vs 28 (25–32) cycles/min,  $p < 0,001$ ) (19) vis à vis d'une technique conventionnelle d'oxygénothérapie. Le même constat était observé par l'équipe du Dr Ricard au cours d'une étude monocentrique (25). Enfin, l'étude multicentrique française FLORALI du Dr Frat confirma le bénéfice de l'OHD chez 310 patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie sévère, avec un gain en terme de mortalité ainsi qu'un taux d'intubations moindre comparativement aux groupes oxygénothérapie conventionnelle et ventilation non invasive (18).

### Épisodes de désaturation

Au cours de notre travail, le nombre d'épisodes de désaturation sous technique étaient plus important dans le groupe OHD que dans le groupe MHC (33,3 % contre 8,3%,  $p = 0,0455$ ). Plusieurs éléments peuvent ainsi contribuer à l'interprétation de ces résultats. Tout d'abord, bien que non statistiquement significative, une tendance à un confort moindre dans le groupe sous OHD était rapportée (9,42/10 [6,96-10] vs 8,30/10 [4,71-9,38] respectivement,  $p = 0,306$ ). Ceci était corroboré par un nombre de phases avec au moins un événement indésirable plus important lors des phases d'OHD (38,5%) que lors des séances d'oxygénation sous technique conventionnelle MHC (15,4%,  $p = 0,114$ ). Plusieurs hypothèses peuvent ainsi être émises : ainsi, on pourrait supposer que l'altération du confort puisse

contribuer à une moins bonne compliance au traitement. Les effets secondaires classiques de l'OHD (tels que précisés dans le tableau 5) à type d'inconfort nasal, sensation de soif, sécheresse buccale et des muqueuses sont ainsi susceptibles de conduire à une pause de l'intervention. Malgré les mesures symptomatiques correctrices usuelles, comme l'apport de boisson ou une diminution du débit et de la température, il semble légitime de penser qu'une pause prolongée de la technique puisse conduire à la survenue d'un épisode de désaturation (28). De même, dans l'hypothèse où la situation d'inconfort ne peut être contrôlée, un arrêt de la technique représente la réponse ultime. En ce sens, malgré plusieurs tentatives d'optimisation et de soins correcteurs, un arrêt complet de l'OHD a été nécessaire pour intolérance chez un patient de l'étude. Cependant, seul l'inconfort a été vecteur de l'arrêt de l'OHD. Pour rappel, aucun critère de gravité de détresse respiratoire aiguë clinique ou gazométrique conduisant à la mise en place d'une ventilation mécanique n'a été observé au cours de notre travail.

## Inconfort

Enfin, le confort global des patients drépanocytaires inclus dans notre étude apparaissait équivalent quelque soit la technique utilisée. Cet aspect reste crucial dans l'évaluation du potentiel bénéfique de l'OHD dans la population drépanocytaire. En effet la thématique de l'inconfort et de la prise en charge de la douleur chez les patients drépanocytaires est un axe fondamental de prise en charge, tel qu'énoncé dans les recommandations françaises actuelles (8). De plus, il est largement reconnu que l'environnement que représente la réanimation est pourvoyeur d'inconfort et de douleurs (29), que ce soit au travers des soins courants de réanimation, des interfaces de monitoring ou lors de l'administration des traitements (30). L'ensemble de ces facteurs participe à ainsi une augmentation du niveau de stress durant leur séjour et contribue notamment à un risque accru de développer un syndrome de stress post traumatique post réanimation (31). Cet aspect apparaît d'autant plus fondamental dans la prise en charge des patients drépanocytaires, population largement exposée à une répétition de séjours hospitaliers potentiellement traumatisants et ce dès le plus jeune âge (32). C'est dans ce contexte qu'il semblait particulièrement intéressant d'optimiser le confort de ces patients au travers d'une technique d'oxygénothérapie haut débit avec humidificateur chauffant, plus efficace et potentiellement mieux tolérée (33,34). En effet théoriquement, lors de l'augmentation du débit d'oxygène inspiré avec humidificateur chauffant, la proportion d'air humidifié augmente (35), ce qui pourrait laisser penser que le confort du patient s'accroît également par plusieurs mécanismes : la réduction de la broncho constriction réflexe, la réduction des résistances des voies aériennes, la diminution des douleurs pharyngées, l'amélioration de la fonction muco-ciliaire, la clairance de

sécrétions pulmonaires et la genèse d'une pression positive expiratoire dans les voies aériennes permettant d'améliorer les anomalies ventilation/perfusion, sous réserve d'une fermeture de la bouche au cours de l'administration (16,18,19). De plus l'utilisation d'une interface uniquement nasale permettrait au patient de parler librement et l'autorisait à s'hydrater ou manger sans avoir à interrompre le traitement. Il est intéressant de noter que ces données théoriques ne retrouvent que peu d'écho dans les publications précédemment rapportées, ou avec des résultats contradictoires : Ainsi, l'OHD semble être associée à un meilleur confort, une réduction de la sécheresse des voies aériennes supérieures et une meilleure tolérance par comparaison au masque facial dans certains travaux (20), constat non retrouvé dans des populations variées, que ce soit chez des patients sevrés de trachéotomie (36), des patients immunodéprimés en détresse respiratoire aiguë (26) ou en période post opératoire de chirurgie cardiaque (37).

## Limites

Notre étude comporte cependant plusieurs limites notables. Premièrement, le caractère monocentrique et la faible puissance de notre échantillon, avec un recrutement limité de 7 patients, limite très fortement la pertinence de nos résultats. Deuxièmement, comme précédemment citée, la population drépanocytaire est sujette à de fortes douleurs aiguës et chroniques avec principalement un motif de consultation initiale aux urgences pour crises vaso-occlusives (CVO) (38). Dans notre cohorte, près de la moitié (42,9%) des patients ont initialement consulté aux urgences pour CVO avec une douleur médiane évaluée par EVA à 7/10. (Tableau 1). L'impact d'un non contrôle optimal de la douleur des patients inclus est ainsi questionnable au vu de l'évaluation de l'adhésion à une technique potentielle irritante ou inconfortable. L'absence de standardisation d'un protocole de prise en charge analgésique couplé à l'intégration du suivi de la douleur avec échelle spécifique aurait potentiellement permis de contribuer à différencier au mieux les composantes que sont la gestion de la douleur de celles du confort liées à la mise en place d'une technique d'oxygénothérapie alternative.

Enfin, le design de l'étude et la période brève de suivi ne permettait pas d'évaluer le bénéfice ou les risques inhérents à une oxygénation optimisée des patients drépanocytaires. Les effets délétères de l'hyperoxémie sont l'objet de nombreuses publications récentes, notamment au travers de son effet toxique liée à la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) (39,40). Le poumon est l'organe sur lequel la toxicité directe de l'oxygène a été le plus étudiée (46,47). Ainsi, lorsqu'il est exposé à des concentrations élevées d'oxygène, des modifications du parenchyme pulmonaire proches des lésions

observables lors de l'ALI (Acute Lung Injury) ont été observées, avec, initialement, une phase exsudative caractérisée par de l'inflammation, des atélectasies et de l'œdème puis, tardivement, une phase fibrosante entraînant une perte de parenchyme fonctionnelle

Chez les patients critiques, deux études multicentriques randomisées rapportent le caractère délétère d'une stratégie d'oxygénation libérale. La première étude monocentrique randomisée a comparé une stratégie d'oxygénothérapie libérale versus une conservatrice chez 434 patients admis en soins intensifs. La stratégie conservatrice était associée à une réduction de la mortalité ainsi qu'à une baisse des épisodes de choc et d'infections (46). Dans l'étude HYPER2S visant à évaluer l'intérêt de l'hyperoxie pendant les 48 heures de réanimation de 442 patients avec choc septique, l'hyperoxie était associée à une augmentation de la survenue d'effets indésirables comme les atélectasies et les neuromyopathies conduisant à un arrêt prématuré de l'étude (47).

Enfin, chez les patients sous ventilation artificielle, des études rétrospectives rapportaient que les patients exposés à des concentrations d'O<sub>2</sub> plus élevées avaient une durée de ventilation mécanique plus élevée voir une surmortalité (39).

Il est important de noter qu'aucune donnée d'un effet délétère de l'oxygène n'a été rapportée dans la population drépanocytaire. Au contraire, plusieurs séries de cas suggèrent un rôle potentiellement bénéfique au cours de la CVO de l'oxygénothérapie intense ciblant l'hyperoxie, en particulier avec l'utilisation d'oxygène hyperbare (48–50).

C'est dans ce contexte qu'une étude (OSONE), multicentrique, randomisée, multi-bras, multi-étapes menée par l'équipe du Dr Mekontso et al., est en cours afin d'évaluer le potentiel bénéfice clinique à court terme, chez des patients adultes drépanocytaires atteints de CVO, d'une oxygénothérapie conventionnelle par lunettes nasales avec un objectif de normoxie dans un bras contrôle par rapport à trois bras interventionnels avec une oxygénothérapie par OHD réglée sur trois niveaux différents de FiO<sub>2</sub> : bas (21-30%), intermédiaire (60%) et élevé (100%). Le recrutement est actuellement en cours. (NCT03976180)

## CONCLUSION

En conclusion, notre étude rapporte un bénéfice de l'OHD en terme d'oxygénation des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation vis à vis de techniques conventionnelles avec une sensation de confort superposable. Des travaux ultérieurs de plus large ampleur tel que OSONE sont ainsi nécessaires afin de définir si l'OHD a une place ou non dans la prise en charge des patients drépanocytaires.

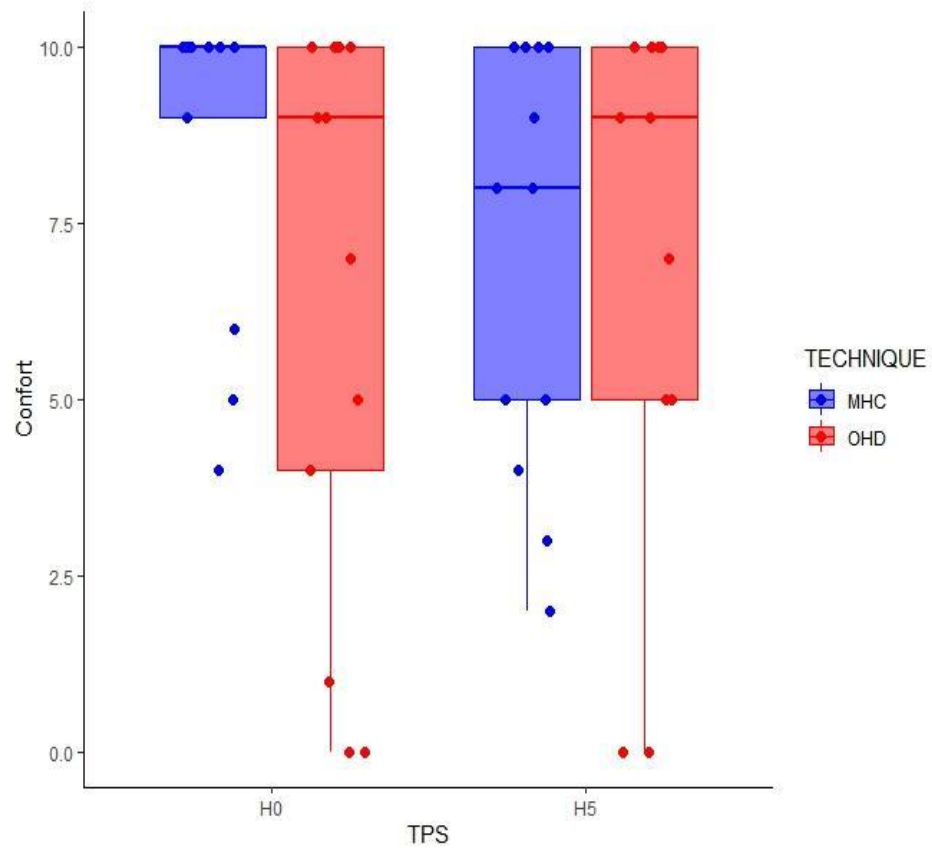
## ANNEXES

### Annexe 1 : Score de sévérité décrit par Hebbel et al., modifié par Lee et al.

| Manifestations cliniques                                                                                                                             | Points                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Crise douloureuse sévère définie comme un événement douloureux aigu nécessitant une hospitalisation et l'administration de morphine                  | < 1 par an : 0 point<br>1 à 2 par an : 1 point 3 à 5 par an : 2 points > 5 par an : 3 points                         |
| Atteinte du système nerveux central documentée à l'IRM ou l'ARM (et l'artériographie conventionnelle)                                                | Absence de lésion : 0 point<br>Diagnostic d'AVC (symptomatique ou silencieux), ou vasculopathie cérébrale : 2 points |
| Rétinopathie proliférante                                                                                                                            | Absence de lésion : 0 point<br>Actuelle ou ancienne : 1 point                                                        |
| Ulcère de jambe                                                                                                                                      | Aucune lésion : 0 point<br>Antécédent ou présence d'un ulcère de jambe : 2 points                                    |
| Ostéonécrose aseptique documentée à la radiographie et/ou l'IRM                                                                                      | Aucune lésion osseuse : 0 point Ostéonécrose aseptique : 2 points par site                                           |
| Hématurie secondaire à une nécrose papillaire                                                                                                        | Aucun épisode : 0 point<br>Antécédent d'hématurie : 1 point                                                          |
| Syndrome thoracique aigu diagnostiqué devant l'association de douleurs thoraciques, dyspnée, et d'infiltrats pulmonaires à la radiographie de thorax | Aucun épisode : 0 point<br>Antécédent de syndrome thoracique aigu documenté : 2 points par épisode                   |
| Priapisme                                                                                                                                            | Aucun antécédent de priapisme : 0 point Antécédent de priapisme aigu : 1 point                                       |

*Un score de Hebbel inférieur à 3 lors de la somme des différents points, renseigne sur une maladie drépanocytaire peu sévère.*

*Figure 3*



*Évaluation subjective du confort du patient via une échelle, pendant chaque séance d'oxygénothérapie. L'échelle de confort est comprise entre 0 et 10, 0 correspondant à « un état du patient très inconfortable, insupportable » et 10 « un état confortable, calme voire endormi ».*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. The Acute Chest Syndrome of Sickle Cell Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;15.
2. Vichinsky EP, Lennette ET, Mckie V. Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;11.
3. Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, Bachir D, Galacteros F, Godeau B, et al. Early intermittent noninvasive ventilation for acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: a pilot study. *Intensive Care Med*. août 2010;36(8):1355-62.
4. Aldrich TK, Dhuper SK, Patwa NS, Makolo E, Suzuka SM, Najeebi SA, et al. Pulmonary entrapment of sickle cells: the role of regional alveolar hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 1 févr 1996;80(2):531-9.
5. Bessis M, Delpech G. Sickle cell shape and structure: images and concepts (1840-1980). *Blood Cells*. 1982;8(2):359-435.
6. Embury SH. Embury SH, Garcia JF, Mohandas N, Pennathur-Das R, Clark MR. Effects of oxygen inhalation on endogenous erythropoietin kinetics, erythropoiesis, and properties of blood cells in sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1984 Aug 2;311(5):291-5.
7. Zipursky. Zipursky A, Robieux IC, Brown EJ, Shaw D, O'Broovich H, Kellner JD, Coppes MJ, Koren G, Olivieri NF. Oxygen therapy in sickle cell disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1992 Aug;14(3):222-8. doi: 10.1097/00043426-199208000-00007.
8. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. HAS. 2010 Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_938884/fr/ald-n-10-syndromes-drepanocytaires-majeurs-de-l-adulte). (Dernière visite le 17/04/2017).
9. Habibi A, Arlet JB, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil JA, Bartolucci P, Lionnet F; centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015 May 11;36(5 Suppl 1):S53-84. doi: 10.1016/S0248-8663(15)60002-9. [Article in French].
10. Haynes J Jr, Kirkpatrick MB. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *Am J Med Sci*. 1993 May;305(5):326-30. doi: 10.1097/00000441-199305000-00013.
11. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, et al. Acute Chest Syndrome in Adults With Sickle Cell Disease. *Chest*. mai 2000;117(5):1386-92.
12. Sasaki H, Yamakage M, Iwasaki S, Mizuuchi M, Namiki A. Design of oxygen delivery systems influences both effectiveness and comfort in adult volunteers. *Can J Anesth/J Can Anesth*. déc 2003;50(10):1052-5.

13. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation during Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 2005;172(9):1112-8.
14. Ricard J-D, Boyer A. Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much? *Intensive Care Med*. juin 2009;35(6):963-5.
15. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered Oxygen Concentrations Using Low-Flow and High-Flow Nasal Cannulas. *RESPIRATORY CARE*. 2005;50(5):6.
16. Papazian L, Corley A, Hess D, Fraser JF, Frat J-P, Guitton C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. sept 2016;42(9):1336-49.
17. Dani C, Pratesi S, Migliori C, Bertini G. High flow nasal cannula therapy as respiratory support in the preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. juill 2009;44(7):629-34.
18. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
19. Masclans JR, Roca O. High-flow Oxygen Therapy in Acute Respiratory Failure. *Clinical Pulmonary Medicine*. mai 2012;19(3):127-30.
20. Tiruvoipati R, Lewis D, Haji K, Botha J. High-flow nasal oxygen vs high-flow face mask: A randomized crossover trial in extubated patients. *Journal of Critical Care*. sept 2010;25(3):463-8.
21. Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 avr 2016;315(13):1354.
22. Engström J, Hedenstierna G, Larsson A. RPEhsearcrhyneal oxygen administration increases the time to serious desaturation at intubation in acute lung injury: an experimental study. 2010;7.
23. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, Matthews DT, Norman BC, Assad TR, et al. Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med*. févr 2016;193(3):273-80.
24. Simon M, Braune S, Frings D, Wiontzek A-K, Klose H, Kluge S. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy - a prospective randomised trial. *Crit Care*. déc 2014;18(6):712.
25. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard J-D. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*. juin 2012;27(3):324.e9-324.e13.
26. Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, Lambert J, Rabbat A, Demoule A, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Crit Care*. déc 2015;19(1):380.
27. Jones HazelA, Turner SheilaL, Hughes JMB. The performance of large-reservoir Venturi masks ('Ventimask'). *The Lancet*. juin 1984;323(8392):1427-31.

28. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. *Crit Care*. déc 2018;22(1):120.
29. Novaes MAFP, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Bosi Ferraz M. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. *Intensive Care Med*. déc 1999;25(12):1421-6.
30. Puntillo KA, Morris AB, Thompson CL, Stanik-Hutt J, White CA, Wild LR. Pain behaviors observed during six common procedures: Results from Thunder Project II\*: *Critical Care Medicine*. févr 2004;32(2):421-7.
31. Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Hopkins RO, Girard TD, Ely EW. Post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress symptoms following critical illness in medical intensive care unit patients: assessing the magnitude of the problem. *Crit Care*. 2007;11(1):R27.
32. Schlenz AM, McClellan CB, Mark TRM, McKelvy AD, Puffer E, Roberts CW, et al. Sensitization to Acute Procedural Pain in Pediatric Sickle Cell Disease: Modulation by Painful Vaso-occlusive Episodes, Age, and Endothelin-1. *The Journal of Pain*. juill 2012;13(7):656-65.
33. Chanques G, Constantin J-M, Sauter M, Jung B, Sebbane M, Verzilli D, et al. Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. juin 2009;35(6):996-1003.
34. Cuquemelle E, Pham T, Papon J-F, Louis B, Danin P-E, Brochard L. Heated and Humidified High-Flow Oxygen Therapy Reduces Discomfort During Hypoxemic Respiratory Failure. *respir care*. 1 oct 2012;57(10):1571-7.
35. Chikata Y, Izawa M, Okuda N, Itagaki T, Nakataki E, Onodera M, et al. Humidification Performance of Two High-Flow Nasal Cannula Devices: A Bench Study. *Respiratory Care*. 1 août 2014;59(8):1186-90.
36. Chanques G, Riboulet F, Molinari N, Carr J, Jung B, Prades A, et al. Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2013;79(12):12.
37. Parke R, McGuinness S, Dixon R, Jull A. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia*. déc 2013;111(6):925-31.
38. Telfer P, Bahal N, Lo A, Challands J. Management of the acute painful crisis in sickle cell disease- a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. *Br J Haematol*. juill 2014;166(2):157-64.
39. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. *Ann Intensive Care*. déc 2015;5(1):42.
40. Sepehrvand N, Ezekowitz JA. Oxygen Therapy in Patients With Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. oct 2016;4(10):783-90.

46. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 18 oct 2016;316(15):1583.
47. Chu DK, Kim LH-Y, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. avr 2018;391(10131):1693-705.
48. Shier A, Abdelrazek M, Soliman A, De Sanctis V, Elsayed A, Abdulla M, et al. Short-Term Outcome and MRI Changes in Three Adult Patients with Sick Cell Disease and Aseptic Osteonecrosis after Treatment with Hyperbaric Oxygen Therapy: A Preliminary Report. *Case Rep Oncol*. 2 avr 2020;13(1):365-72.
49. Azık FM, Atay A, Kürekçi AE, Ay H, Kibar Y, Özcan O. Treatment of Priapism with Automated Red Cell Exchange and Hyperbaric Oxygen in an 11-year-old Patient with Sick Cell Disease. *Turk J Hematol*. :4.
50. Stirnemann J, Letellier E, Aras N, Borne M, Brinquin L, Fain O. Hyperbaric oxygen therapy for vaso-occlusive crises in nine patients with sickle-cell disease. *Diving Hyperb Med*. 2012 Jun;42(2):82-4.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

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

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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.

NOM : BERTHOD

Prénom : Antoine

**Sujet : Oxygénothérapie nasale à haut débit chez les patients adultes drépanocytaires présentant un syndrome respiratoire aigu : Étude Pilote « OPTIDREPA »**

Thèse : Médecine - Université des Antilles 2021

MOTS-CLES : drépanocytose, oxygénothérapie nasale haut débit, oxygène

**Rationnel :** Les recommandations actuelles placent la lutte contre l'hypoxémie comme un prérequis fondamental dans la prise en charge de tout syndrome majeur chez les patients drépanocytaires.

Une méthode appelée oxygénothérapie nasale humidifiée et réchauffée à haut débit (OHD) permet l'administration d'oxygène à haut débit au moyen de canules nasales. L'hypothèse de ce travail est que l'OHD permettrait une meilleure oxygénation ainsi qu'un confort amélioré par rapport à une oxygénothérapie standard, chez les patients drépanocytaires adultes présentant un syndrome thoracique aigu.

**Objectif principal :** Évaluer l'impact de l'OHD sur l'oxygénation chez le patient drépanocytaire nécessitant une oxygénothérapie.

**Objectifs secondaires :** Évaluer le bénéfice de l'OHD sur le confort, et la recherche d'éventuels événements indésirables liés à l'utilisation de l'OHD.

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude interventionnelle mono centrique de catégorie 2, ouverte, en intention de traiter, avec assignation dans 2 groupes en cross over sur l'évaluation d'un dispositif médical.

Les patients majeurs présentant un syndrome thoracique aigu étaient randomisés en deux groupes pour recevoir l'oxygénothérapie selon 2 cycles de 2 séances alternées : un cycle par une séance de MHC 15 L/min, FiO2 60% pendant 5 heures, puis OHD par canules nasales, 50L/min et FiO2 60% pendant 5 heures.

Le critère de jugement principal était la mesure de la variation de valeur de PaO2 (mmHg) entre le début et la fin de la séance d'oxygénothérapie ( $\Delta$ PaO2) ainsi que le nombre d'épisodes de désaturation inférieur à 96% au cours de chaque séance.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation subjective du confort du patient à chaque séance ainsi que la survenue potentielle d'événements indésirables.

**Résultats :** Au total, 7 patients ont été inclus, 6 ayant réalisé la totalité des 4 phases.

Un n'a réalisé que 2 phases suite à l'intolérance de la technique d'OHD. Une amélioration significative de l'oxygénation était observée dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC, ( $\Delta$ PaO2 49 mmHg [13,50-85,25] et 16mmHg [-54,5-30] respectivement,  $p = 0,0363$ ). Le nombre d'épisodes de désaturation était significativement supérieur dans le groupe OHD par rapport au groupe MHC (respectivement 4 épisodes (33,3%) vs 1 (8,3%),  $p = 0,0455$ ). L'évaluation du confort du patient était équivalente dans les 2 groupes (respectivement 9,42/10 [6,96-10] et 8,30/10 [4,71-9,38],  $p = 0,306$ ), de même que le nombre de phases présentant au moins un événement indésirable (OHD 38,5% vs MHC 15,4%,  $p=0,114$ ).

**Conclusion :** Notre étude rapporte un bénéfice de l'OHD en terme d'oxygénation des patients adultes drépanocytaires admis en réanimation vis à vis de techniques conventionnelles avec une sensation de confort superposable.

**JURY :**

- |                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| - Président :          | Pr CARLES Michel        |
| - Juges :              | Pr MEHDAOUI Hossein     |
|                        | Dr BACCINI Véronique    |
|                        | Dr ETIENNE-JULAN Maryse |
| - Directeur de Thèse : | Dr PONS Bertrand        |