



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**FAUT-IL PROPOSER LA VENTILATION NON-INVASIVE AUX PATIENTS A  
NE PAS INTUBER EN COMA HYPERCAPNIQUE ?**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2017 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par DE PALLEJA Gaël**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric WIEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Malcolm LEMYZE**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## LISTE DES ABREVIATIONS

IRA	: Insuffisance respiratoire aiguë
VNI	: Ventilation non invasive
h	: heures
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
IMC	: Indice de masse corporelle
SAOS	: Syndrome d'apnée du sommeil obstructif
SOH	: Syndrome obésité hypoventilation
PaCO <sub>2</sub>	: Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO <sub>2</sub>	: Pression artérielle en oxygène
FiO <sub>2</sub>	: Fraction inspirée en oxygène
mmHg	: Millimètres de Mercure
EPAP	: Pression positive expiratoire
IPAP	: Pression positive inspiratoire
bpm	: Battements par minute
resp par min	: Cycles respiratoires par minute
USC	: Unité de surveillance continue
SOFA	: Sequential organ failure assesment score
SAPS 2	: Simplified acute physiologic score 2
MRC	: Medical research council dyspnea score
DNI	: Do not intubate
vs	: Versus

---

## TABLE DES MATIERES

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>10</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>11</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>14</b>
I. Population étudiée :.....	14
A. Critères d'inclusion :.....	14
B. Critères d'exclusion :.....	15
II. Ordre de ne pas être intubé :.....	15
III. Paramètres recueillis :.....	15
IV. Technique de Ventilation non invasive :.....	17
V. Analyse statistique :.....	19
<b>Résultats</b> .....	<b>20</b>
I. Patients à l'admission :.....	20
II. Evolution intra hospitalière :.....	21
III. Devenir des patients :.....	21
<b>Discussion</b> .....	<b>25</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>32</b>
<b>Annexes</b> : .....	<b>38</b>
Annexe 1 : Recueil des données .....	38
Annexe 2 : Recueil de suivi.....	40
Annexe 3 : SOFA : .....	41
Annexe 4 : Score de Charlson .....	42
Annexe 5 : Score de KNAUS .....	42
Annexe 6 : SAPS 2 : .....	43
Annexe 6 : Consentement éclairé du patient .....	44
Annexe 7 : Avis du Comité d'Ethique :.....	46

## RESUME

**Introduction** : La ventilation non-invasive (VNI) reste controversée pour traiter l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) des patients à ne pas intuber notamment en cas de coma hypercapnique.

**Objectifs** : Etudier le devenir de ces patients, les facteurs prédictifs d'échec de la VNI chez les comateux et obtenir le point de vue des patients en coma hypercapnique concernant la VNI.

**Méthode** : Etude prospective observationnelle multicentrique réalisée sur la période de juin 2015 à décembre 2016 comparant 43 patients comateux présentant des troubles de conscience et une acidose respiratoire sévère à l'admission ( $\text{pH} < 7.25$  et  $\text{paCO}_2 > 100\text{mmHg}$ ) à 43 patients non comateux. Le même protocole de VNI était utilisé dans les 2 groupes. Tous présentaient le statut « à ne pas intuber » et une grande fragilité.

**Résultats** : Les comateux présentaient une mortalité intrahospitalière ( $n=12$ , 28% vs.  $n=12$ , 28% ;  $p=1$ ) et à 6 mois ( $n=28$ , 65% vs.  $n=22$ , 51% ;  $p=0.31$ ) comparable aux non-comateux. Malgré une mauvaise qualité de vie résiduelle à 6 mois de l'IRAH évaluée par le score VQ11 ( $21.5 \pm 10$  vs.  $31 \pm 6$  chez les non-comateux ;  $p=0.053$ ), la plupart des patients interrogés ( $n=23$ , 85%) consentiraient à bénéficier à nouveau de la VNI en cas de nouvel épisode d'IRAH.

**Conclusion** : La VNI devrait être proposée aux patients à ne pas intuber les plus fragiles y compris en cas de coma hypercapnique.

## INTRODUCTION

En France le nombre annuel d'hospitalisations pour décompensation respiratoire aiguë d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est estimé entre 69 000 et 112 000(1,2). La région Haut-de-France est la première touchée en termes de prévalence, d'incidence et de nombre d'hospitalisations (1). La première cause de mortalité chez ces patients est l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) (2).

La ventilation non-invasive (VNI) est le traitement de référence de la prise en charge initiale de la décompensation respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) de l'insuffisant respiratoire chronique (3). Correctement utilisée la VNI diminue la durée d'hospitalisation, la mortalité et le taux d'intubation (3,4,5,6,7). Depuis des années, la VNI est également proposée aux patients les plus fragiles étiquetés « à ne pas intuber » (DNI) comme traitement de la dernière chance (8,9,10,11) mais son utilisation chez ces patients reste controversée. Pour certains la VNI ne fait que prolonger l'agonie et majore le coût de la prise en charge, surtout quand l'IRA résulte d'un processus irréversible (10,12). Pour d'autres la VNI permet aux plus fragiles de gagner du temps pour organiser leur fin de vie avec leurs proches, de réduire la sensation de dyspnée et de préserver leur autonomie, ou même de guérir d'un événement réversible (8,9,11,13). Plusieurs études portant sur ces patients à ne pas intuber ont montré des taux de survie allant jusqu'à 60% lorsque la VNI était utilisée dans l'exacerbation de BPCO ou l'œdème aigu pulmonaire (OAP) cardiogénique. (9,14). Dans leur étude observationnelle multicentrique, Azoulay et al montrent que les patients à ne pas intuber ayant survécu ne souffrent pas d'une diminution de leur qualité de vie à 90 jours par rapport à leur état antérieur et ne présentent pas plus de

dépression, d'anxiété ou de syndrome post traumatique par rapport aux patients sans limitations (15). Malgré ces résultats encourageants, la VNI n'apparaît comme éthique qu'en laissant le choix aux patients les plus fragiles d'en bénéficier ou non (9, 16). Les patients en IRA hypercapnique ont rarement discuté de leur fin de vie avant l'admission, et rares sont les patients qui disposent de directives anticipées à l'admission aux urgences ou en réanimation (17). De plus ces malades présentent fréquemment un syndrome d'encéphalopathie hypercapnique (18) responsable de troubles de conscience les empêchant de participer aux discussions concernant leur prise en charge, de donner leur consentement et d'exprimer la fin de vie souhaitée. Certaines études suggèrent que chez les patients « à ne pas intuber » les troubles de conscience sont un facteur d'échec de la VNI et de mortalité intra-hospitalière (8,9). En l'absence de directives claires, le praticien se retrouve donc fréquemment devant un dilemme éthique : initier la VNI et poursuivre les soins au risque d'une obstination déraisonnable (19, 20), ou arrêter trop prématurément la technique alors qu'une amélioration est envisageable, scénario pouvant s'apparenter à une prophétie auto-réalisatrice. Aucune étude ne s'est concentrée sur le devenir et la qualité de vie des patients « à ne pas intuber » en coma hypercapnique.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer s'il faut ou non proposer la VNI chez les patients « à ne pas intuber » en coma hypercapnique. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le devenir de ces patients, c'est-à-dire leur survie et leur qualité de vie à 6 mois mais aussi de déterminer les critères prédictifs d'échec chez les patients comateux.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population étudiée :

Cette étude prospective observationnelle multicentrique cas-témoins a été réalisée dans les hôpitaux de Lens, Arras et Béthune, dans les services de soins critiques : Urgences, Unité de Surveillance Continue (USC) et Réanimation polyvalente, sur la période de juin 2015 à décembre 2016. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du centre hospitalier Schaffner de Lens et un consentement signé était obtenu du patient ou d'un de ses proches. Nous avons inclus quarante-trois patients étiquetés à ne pas intuber présentant un coma hypercapnique à l'admission. Nous les avons comparés à quarante-trois autres patients également étiquetés à ne pas intuber et en IRAH mais sans syndrome d'encéphalopathie hypercapnique sévère. Tous ont reçu de la VNI selon le même protocole.

#### A. Critères d'inclusion :

Le coma hypercapnique était une forme grave d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique définie à la fois par des critères cliniques — dyspnée sévère, tachypnée > 24 cycles par minute (cpm) chez l'obstructif ou >30 cpm pour le restrictif, mises en jeu des muscles respiratoires accessoires, encéphalopathie hypercapnique avec score de Kelly et Matthay  $\geq 4$  (21), flapping, expiration active — et gazométriques :  $\text{pH} < 7.25$  et  $\text{PaCO}_2 > 100$  mmHg. Tous les patients inclus présentaient l'ordre de ne pas être intubés.

## **B. Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion comprenaient les contre-indications absolues à la VNI (l'arrêt cardiorespiratoire et l'impossibilité de mettre le masque). Les patients en DRA post extubation, refusant la VNI ou trachéotomisés étaient également exclus de l'étude.

## **II. Ordre de ne pas être intubé :**

L'ordre de ne pas être intubé était considéré comme une limitation des thérapeutiques visant à éviter l'obstination déraisonnable chez les malades insuffisants respiratoires chroniques les plus fragiles. Il était défini en respectant la loi Léonetti relative aux droits des malades et à la fin de vie (19). L'ordre de ne pas être intubé faisait partie intégrante des directives anticipées du patient. Cette décision était prise en compte si elle était formulée avant les troubles de conscience et consignée par écrit. Si le malade n'était pas capable de prendre la décision, celle-ci revenait à la personne de confiance désignée par le patient. Quand le patient était incapable de décider, et en l'absence de personne de confiance ou de directives anticipées, les décisions étaient prises par l'équipe médicale en charge du patient (19, 20). Celle-ci était composée d'une équipe multidisciplinaire comprenant des médecins et des membres de l'équipe paramédicale non impliqués dans l'étude. La famille était informée de manière claire et loyale, et tous les efforts étaient entrepris pour les faire adhérer au projet, dans l'intérêt du patient (11).

## **III. Paramètres recueillis :**

Pour chaque patient les données suivantes étaient recueillies : données anthropométriques (âge, poids, taille, sexe, IMC), date d'admission, date de détresse

respiratoire aiguë, score de gravité SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) (22) (cf annexe 3), score SAPS 2 (new simplified acute physiology score 2) (23) (cf annexe 6), marqueurs de dénutrition à l'admission (albumine et pré-albumine), durée de séjour en réanimation et en unité de surveillance continue, durée de séjour à l'hôpital, durée de VNI pendant les 48 premières heures, durée totale de VNI en réanimation et en unité de surveillance continue.

Les antécédents de BPCO définis selon GOLD (24), d'asthme définis selon GINA (25), de cyphoscoliose, de syndrome d'apnée du sommeil (26), de pathologie neuromusculaire, de syndrome d'obésité hypoventilation (27), de pneumopathie interstitielle, d'overlap syndrome (28), de cancer, d'immunodépression ou de corticothérapie au long cours (définie par au moins 7,5mg/jour d'équivalent prednisolone pendant au moins 3 semaines) étaient recherchés. Le tabagisme était coté en nombre de paquets/année et la présence d'une oxygénothérapie au domicile était renseignée. Les comorbidités du patient étaient évaluées par l'index de Charlson (29) (cf annexe 4), leur autonomie par le score de KNAUS (30) (cf annexe 5), la fragilité par le clinical frailty scale (31). La dyspnée était classifiée par le Medical Research Council Dyspnea score (32). La nécessité de changer de masque, une réponse retardée de la VNI, un échec de la VNI et sa cause étaient renseignés.

A l'admission, à la 2<sup>ème</sup> heure (H2), à la 4<sup>ème</sup>/6<sup>ème</sup> heure (H4/H6), à la 12<sup>ème</sup> heure (H12), à 24<sup>ème</sup> heure (H24) et à la 48<sup>ème</sup> heure (H48) les données suivantes étaient recueillies : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, état de conscience évalué par l'échelle de Kelly et Matthay (21), la pression artérielle, les résultats gazométriques (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), la FiO<sub>2</sub> et le rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>.

La cause de l'insuffisance respiratoire était établie en utilisant des critères cliniques et paracliniques en utilisant les recommandations en vigueur pour le diagnostic et la prise en charge d'une embolie pulmonaire (33), d'une pneumonie (34),

d'un sepsis extra pulmonaire (35), d'une décompensation cardiaque aiguë (36), d'un syndrome d'obésité hypoventilation (37) ou d'une décompensation idiopathique (exacerbation sans facteur étiologique retrouvé). La prise de médicament dépresseur respiratoire était notée comme cofacteur de la décompensation respiratoire.

Une enquête de survie était réalisée au décours ainsi qu'un entretien téléphonique évaluant la qualité de vie via le questionnaire VQ11 (38) (cf annexe 2). Les patients étaient rappelés entre 6 mois et 1 an. Le VQ11 est un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie validé chez les patients présentant une maladie respiratoire chronique qui prend en compte le bien-être physique, psychologique et relationnel du patient au travers de 11 questions. Un score total du VQ11  $\geq 22$  traduisait une mauvaise qualité de vie liée à la santé. A la fin de l'entretien téléphonique la même question était posée à tous les patients : « Seriez-vous d'accord pour bénéficier à nouveau de séances de ventilation non-invasive si un nouvel épisode de détresse respiratoire vous arrivait ou préféreriez-vous des soins palliatifs ? ».

#### **IV. Technique de Ventilation non invasive :**

La VNI était débutée le plus précocement possible dès l'IRA identifiée que ce soit dans le service des urgences, en USC ou en réanimation. Le patient était installé en position assise de façon systématique avant le début de la ventilation et recevait malgré ses troubles de conscience des explications sur les modalités de la technique et son but attendu. Tous les patients étaient ventilés par le même ventilateur dédié à la VNI (BiPAP Vision, Philips Respironics, Murrysville, PA) monté en circuit mono branche avec une fuite intentionnelle calibrée placée la plus proche possible du masque et un humidificateur chauffant (MR 850, Fischer & Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand). La fuite intentionnelle était calibrée avant chaque séance de

VNI. La VNI était systématiquement débutée avec la même interface chez tous les malades (masque naso-buccal de type PerfomaTrak, Philips Respironics). La possibilité de changer d'interface en cours de traitement pour un masque Total Face (PerforMax, Philips Respironics) était laissée à l'appréciation du praticien en charge du malade (11). L'humidificateur chauffant était alors arrêté afin de prévenir la survenue de condensation sur la vitre du masque (« fog effect ») source de claustrophobie.

La VNI était instaurée en mode ST (Spontaneous/Time mode), les réglages étant laissés à l'appréciation du médecin en charge du malade. La pression expiratoire positive (EPAP) était réglée au départ entre 5 et 8 cm d'eau. Une adaptation par palier de 2cm d'eau était réalisée en fonction de l'oxygène-requérance et de la capacité du patient à déclencher facilement le ventilateur. La pression inspiratoire positive (IPAP) était réglée entre 10 et 20 cm d'eau afin d'optimiser la correction de l'acidose respiratoire. La FiO<sub>2</sub> était ajustée pour maintenir une saturation supérieure ou égale à 92%. La fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la saturation pulsée en oxygène et la pression artérielle étaient surveillées en continu.

La ventilation se faisait sans interruption jusqu'à amélioration de l'état clinique et gazométrique du patient. Les critères définissant la réussite ou l'échec de la VNI sont détaillés dans de précédentes publications (11, 40) : si une amélioration clinique et/ou gazométrique se produisait dans les 2 heures les patients étaient considérés comme répondeurs précoces, dans le cas contraire la technique pouvait être poursuivie pendant 48 heures et les patients répondeurs dans ce laps de temps étaient considérés comme répondeurs tardifs. Une décrémentation des durées de ventilation était alors possible, laissée à l'appréciation du clinicien. L'échec de la technique aboutissait à une prise en charge palliative d'accompagnement de fin de vie et les familles étaient invitées à accompagner leur proche.

## V. Analyse statistique :

Les données sont exprimées sous la forme de moyenne  $\pm$  écart type (ET) si elles suivent une loi normale, sinon sous la forme de médiane  $\pm$  écart interquartile (IQR). Un test de Kolmogorov-Smirnov est réalisé pour tester la normalité des distributions. Les variables quantitatives sont comparées par un test T de Student ou de Mann-Whitney en fonction de la distribution des données. Les variables qualitatives sont comparées par un test du Chi-2 ou un test exact de Fischer. Une analyse multivariée a été réalisée à partir d'un modèle de Cox à risques proportionnels (variables incluses  $P < 0,15$ ) afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à la mortalité à 6 mois chez les patients comateux. L'hypothèse des hasards proportionnels été vérifié par un test des résidus de Schoenfeld. Une recherche de colinéarité été réalisée préalablement à l'analyse multivariée. La survie sur 6 mois été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier et un test du Log-Rank été réalisé pour comparer les courbes de survie. Les analyses statistiques étaient réalisées par le logiciel STATA 14.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA). Une valeur de  $P < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative.

## RESULTATS

### I. Patients à l'admission :

Nous avons inclus 43 patients en coma hypercapnique que nous avons comparés à 43 patients également en IRAH mais non comateux. Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau 1. Pour tous les patients inclus l'ordre de ne pas intuber était présent.

Nos 2 groupes ne présentaient pas de différence significative concernant l'âge, le sexe, l'IMC, l'état nutritionnel et les scores de fragilité (Charlson comorbidity score, Knaux index et Clinical Frailty score).

Concernant les étiologies, il existait une plus grande proportion d'exacerbations chez les comateux (n=27, 62.8% vs. n= 17, 39.5% ; p =0.03) et de pneumonies chez les non comateux (n=6 , 14% vs. n=16 , 37% ; p =0.013).

Il existait une différence significative concernant les scores de sévérité avec des valeurs plus élevées chez les patients comateux (SOFA, 6 [5-6] vs. 4 [4-5] ; p <0.001, et SAPS2, 46 ±8 vs. 37 ±8 ; p<0.001), ainsi que concernant le pH (7.15 [7.06-7.21] vs 7.27 [7.23-7.32] ; p<0.001), la PaCO<sub>2</sub> (113 mmHg [103-141] vs. 74 mmHg [65-81] ; p<0.001), et les bicarbonates (40.4 ±7.5 mmol/L vs. 32.5 ±7.7 mmol/L ; p<0.001).

## II. Evolution intra hospitalière :

Comme décrit dans le tableau 2, la durée moyenne de VNI durant les 48 premières heures était significativement plus importante dans le groupe de patients comateux comparé aux non comateux (38 heures [28-45] vs. 34 heures [26-36] ;  $p < 0.02$ ). Mais il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de jours de VNI lors de l'hospitalisation en soins critiques entre les deux groupes (5 jours [3-8] vs. 6 jours [4-8] chez non comateux ;  $p=0.36$ ).

La durée d'hospitalisation en soins critiques (7 jours [4-12] vs 7 jours [4-19] chez les non comateux ;  $p=0.6$ ), la durée totale d'hospitalisation (12 [8-17] vs 14 [10-21] chez les non comateux ;  $p =0.15$ ), et la mortalité intra-hospitalière ( $n=12$ , 28% vs.  $n=12$ , 28% ;  $p=1$ ) étaient similaires entre les deux groupes (Tableau 2).

## III. Devenir des patients :

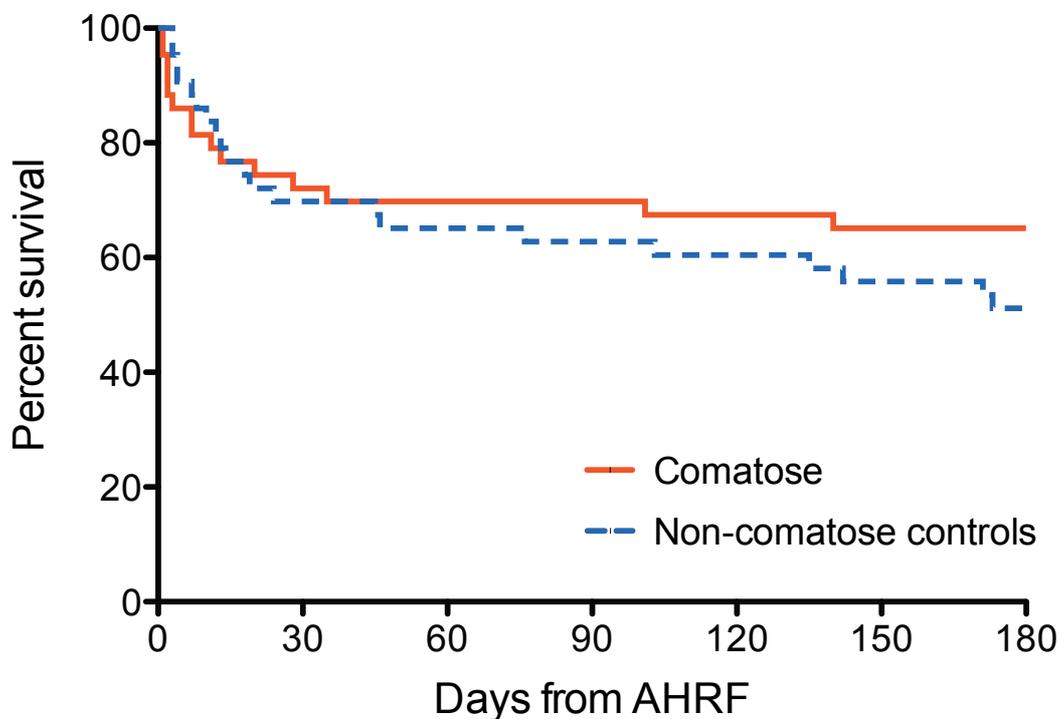
L'analyse de survie à 6 mois selon Kaplan-Meier (figure 1) ne montrait pas de différence entre les deux groupes (28 survivants dans le groupe coma vs. 22 survivants chez les non comateux ;  $p = 0.31$ ).

Le tableau 3 expose les résultats de l'analyse univariée concernant les facteurs de risque de mortalité à 6 mois chez nos patients en coma hypercapnique. Un âge élevé, le score de Charlson, l'indice de Knaus, le diagnostic de pneumonie et la PaCO<sub>2</sub> à l'admission étaient significativement associés à la mortalité à 6 mois. En analyse multivariée, seuls l'âge, l'indice de Knaus et la pneumonie restaient des facteurs de risque indépendants associés à la mortalité à 6 mois.

En ce qui concerne la qualité de vie, les patients comateux survivants à 6 mois ne présentaient pas de différence statistiquement significative comparés aux non comateux (tableau 4). Plus de la moitié d'entre eux (n=16, 60%) avaient un score VQ11  $\geq 22$  témoin d'une qualité de vie très altérée.

L'avis concernant l'utilisation de la VNI a pu être recueilli chez 27 de nos 86 patients (31%) à ne pas intuber. La grande majorité des patients interrogés (n= 23, 85%) accepterait de réitérer la technique si un nouvel épisode d'IRAH se produisait.

**Figure 1 : Courbe de survie à 6 mois selon Kaplan-Meier**



Percent survival : pourcentage de survie ; Days from AHRF : jours depuis l'IRAH ; comatose : patients comateux ; Non-comatose controls : Patients non-comateux

**Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients à l'admission :**

Paramètres	Population totale (n = 86)	Patients comateux (n = 43)	Patients non comateux (n = 43)	p
<b>Terrain:</b>				
Age	74 [62-82]	73 [61-82]	76 [62-83]	0.69
Sexe masculin (%)	42 (49%)	21 (49%)	21 (49%)	1
Poids (kg)	82 [62-107]	81.5 [65-114]	83 [64-105]	0.8
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	30 [22-45]	31 [22-45]	30 [22-45]	0.61
Albumine (g/L)	29 ± 5	30.4 ± 6.4	28.5 ± 4.4	0.14
Pré albumine (g/L)	0.13 ± 0.05	0.13 ± 0.05	0.14 ± 0.06	0.41
SOFA score	5 [4-6]	6 [5-6]	4 [4-5]	<b>&lt;0.001</b>
SAPS 2	42 ± 9	46 ± 8	37 ± 8	<b>&lt;0.001</b>
Charlson comorbidity score	4 [3-5]	4 [3-5]	4 [3-5]	0.8
MRC	5 [5-5]	5 [5-5]	5 [5-5]	0.57
Clinical Frailty score	6 [5-7]	6 [5-7]	6 [5-6]	0.32
Knaus index C, n (%)	33 (38%)	17 (39%)	16 (37%)	0.82
Knaus index D, n (%)	52 (60%)	26 (60%)	26 (60%)	1
Cancer	10 (11.6%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	1
Immunodéprimé	5 (5.8%)	4 (9.3%)	1 (2.33%)	0.17
<b>Données cliniques</b>				
Fréquence cardiaque (bpm)	100 ± 20	101 ± 21	99 ± 19	0.6
Fréquence respiratoire (resp par min)	28 ± 8	29 ± 9	27 ± 7	0.37
Score d'encéphalopathie	4 [3-5]	5 [5-5]	3 [2-4]	<b>&lt;0.001</b>
Tension artérielle systolique	138 ± 27	145 ± 32	130 ± 18	<b>0.008</b>
Tabagisme (paquet/année)	30 [0-55]	30 [0-60]	35 [0-50]	0.9
<b>Pathologie pulmonaire sous-jacente:</b>				
BPCO	46 (53.5%)	23 (53.5%)	23 (53.5%)	1
SOH	17 (19.7%)	8 (18,6%)	9 (21%)	0.8
Cyphoscoliose	17 (19.7%)	9 (21%)	8 (18.6%)	0.8
Pathologie interstitielle	3 (3.5%)	1 (2.3%)	2 (4.65%)	1
Autres (Asthme, NM, cancer)	3 (3.5%)	2 (4.65%)	1 (2.3%)	0.17
<b>Étiologie IRA:</b>				
Exacerbation	44 (51%)	27 (62.8%)	17 (39.5%)	<b>0.03</b>
Pneumonie	22 (25.6%)	6 (14%)	16 (37%)	<b>0.013</b>
Insuffisance cardiaque gauche	12 (14%)	5 (11.6%)	7 (16.3%)	0.53
Sepsis extra-pulmonaire	4 (4.6%)	2 (4.6%)	2 (4.6%)	1
Autres	4 (4.6%)	3 (7%)	1 (2.3%)	0.6
Médicaments (cofacteur)	15 (17.5%)	10 (23.8%)	5 (11.6%)	0.14
<b>Médicaments (cofacteur)</b>				
pH	7.21 [7.13-7.27]	7.15 [7.06-7.21]	7.27 [7.23-7.32]	<b>&lt;0.001</b>
PaCO <sub>2</sub>	98 [74-113]	113 [103-141]	74 [65-81]	<b>&lt;0.001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	217 [164-270]	217 [150-283]	217 [183-263]	0.73
FiO <sub>2</sub> (%)	40 [30-50]	40 [30-50]	35 [30-50]	0.19
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	36.5 ± 7.7	40.4 ± 7.5	32.5 ± 5.7	<b>&lt;0.001</b>
EPAP (cmH <sub>2</sub> O)	8 [6-8]	8 [6-9]	8 [6-8]	0.18
IPAP (cmH <sub>2</sub> O)	18 [16-20]	18 [17-20]	16 [16-19]	<b>0.02</b>
Durée VNI premières 48 heures	35 [26-42]	38 [28-45]	34 [26-36]	<b>0.02</b>

Abbréviations : IMC : indice de masse corporelle, MRC : medical research council dyspnea score, VNI : Ventilation non invasive, SAPS 2 : simplified acute physiologic score 2, SOFA : sequential organ failure assesment score, bpm : battements par minute, resp par min : cycles respiratoire par minute, SOH : syndrome obésité hypoventilation FiO<sub>2</sub> : fraction oxygène inhalée, EPAP : pression expiratoire positive, IPAP : pression inspiratoire positive.

**Tableau 2 : Durées de ventilation et d'hospitalisation :**

Variables	Comateux	Non comateux	p
<b>Durée d'hospitalisation – mortalité</b>			
Durée hospitalisation (jours)	12 [8-17]	14 [10-21]	0.15
Hospitalisation soins critiques (jours)	7 [4-12]	7 [4-19]	0.6
Mortalité intra hospitalière	12 (28%)	12 (28%)	1
<b>Durée de ventilation</b>			
Durée VNI premières 48 heures (h)	38 [28-45]	34 [26-36]	<b>0.02</b>
Durée de VNI en soins critiques (jours)	5 [3-8]	6 [4-8]	0.36

Abréviations : VNI : ventilation non invasive ; h : heures

**Tableau 3 : Facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois chez les patients comateux :**

Variables	HR	IC 95%	p
<b>Analyse univariée</b>			
Age	1.06	[1.011 - 1.129]	<b>0.02</b>
Sexe masculin	0.90	[0.326 - 2.484]	0.84
IMC	0.99	[0.955 - 1.027]	0.61
Albumine	1.00	[0.928 - 1.085]	0.92
SOFA score	1.39	[0.885 - 2.175]	0.15
SAPS 2	1.03	[0.972 - 1.091]	0.32
Charlson comorbidity score	1.39	[1.130 - 1.710]	<b>0.002</b>
Clinical Frailty score	1.30	[0.722 - 2.327]	0.38
Knaus index	3.13	[0.883 - 11.114]	0.08
Pneumonie	3.05	[0.960 - 9.708]	0.059
pH H0	0.09	[0.00 - 17.138]	0.37
pCO2 H0	1.03	[1.001 - 1.055]	<b>0.04</b>
paO2/FiO2	1.00	[0.991 - 1.004]	0.5
<b>Analyse multivariée</b>			
Age	1.06	[1.019 - 1.099]	<b>0.003</b>
Knaus index	3.13	[1.399 - 7.025]	<b>0.006</b>
Charlson comorbidity score	1.08	[0.911 - 1.283]	0.37
Pneumonie	2.81	[1.268 - 6.256]	<b>0.01</b>
pCO2 H0	1.00	[0.986 - 1.012]	0.91

Abréviations : HR : Hazard ratio ; IMC : indice de masse corporelle, SAPS 2 : simplified acute physiologic score 2, SOFA : sequential organ failure assesment score, FiO<sub>2</sub> : fraction oxygène inhalée.

**Tableau 4 : Résultats du score VQ11 :**

Variables	Comateux	Non comateux	p
<b>VQ11</b>			
Total	21.5 ± 9.75	31 ± 6.25	0.053
Fonctionnel	7 ± 5	9.5 ± 2.5	0.084
Psychologique	8 ± 5	11 ± 2.5	0.198
Relationnel	7 ± 5	10 ± 2.5	0.099

## DISCUSSION

Les principaux résultats de notre étude peuvent être résumés comme suit :

1) La VNI permettait de réverser le coma hypercapnique et de corriger l'acidose respiratoire extrême y compris chez les patients à ne pas intuber les plus fragiles.

2) Chez ces patients, la mortalité intra hospitalière et à 6 mois n'étaient pas plus importantes chez les patients à ne pas intuber en coma hypercapnique à l'admission comparés aux non comateux.

3) Les principaux facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois des patients en coma hypercapnique étaient l'âge, un indice de Knaus élevé et la pneumonie comme étiologie.

4) La qualité de vie à 6 mois ne différait pas entre les patients à ne pas intuber comateux et non comateux, et la plupart consentiraient à bénéficier à nouveau de séances de VNI en cas de nouvel épisode d'IRAH.

Les patients étiquetés « à ne pas intuber » sont généralement les plus âgés, les plus fragiles et possèdent la plupart du temps sinon des pathologies respiratoires et cardiaques chroniques terminales du moins de lourdes comorbidités. Comme en attestent les résultats du tableau 1, nos patients ne dérogent pas à la règle. Comateux comme non comateux présentent de multiples comorbidités avec un Charlson's comorbidity score élevé, une autonomie au domicile très limitée avec un indice de Knaus à D pour plus de la moitié d'entre eux témoignant d'un état de grabatisation et une dyspnée sévère au domicile avec un Medical Research council score à 5.

Avec une mortalité hospitalière de 28% dans chaque groupe, la VNI semble aussi efficace pour traiter l'IRAH chez nos patients « à ne pas intuber » comateux que non comateux. Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de Diaz et al en 2005 (41 Diaz Chest 2005) qui ont montré que la VNI est efficace dans 80% des cas pour prendre en charge les patients en coma hypercapnique contre 70% des patients non comateux (80 % n=76 vs 70,1% n=605, p=0,04). Leurs résultats étaient pondérés par le fait qu'il y avait plus de patients BPCO dans le groupe coma et que les non comateux présentaient plus de pneumonies. Comme eux nos patients non comateux présentent significativement plus de pneumonies, 14% pour le groupe coma et 37% pour les non comateux (14% n=6 vs 37% n=13, p=0.013) mais les pathologies sous-jacentes sont comparables.

Dans notre étude la survie à 6 mois est de 65% chez les comateux et 51 % chez les non comateux sans qu'il existe de différence statistiquement significative entre les deux groupes (65% n=28/43 vs 52% n=22/43 p=0.19). Azoulay et al retrouvent une survie à 90 jours de 39.6% chez leurs patients « à ne pas intuber » (15). Dans leur étude randomisée de 2006 Fernandez et al décrivent une survie à 6 mois de 15% chez leurs patients BPCO « à ne pas intuber » (12). Ils expliquent un taux de survie aussi faible par l'emploi du statut « à ne pas intuber » chez des patients présentant une qualité de vie médiocre avec très peu de chance de récupération, mais aussi à cause du manque de directives anticipées dans les pays du sud de l'Europe.

Les patients comateux n'étant pas capables de s'exprimer, le praticien doit souvent décider, en accord avec l'équipe soignante et la famille, de la poursuite ou non des soins puisque très peu de patients ont déjà discuté de fin de vie avec leur médecin ou leur entourage. Nava et al montrent dans leur étude que seulement 29.5% des

patients admis dans des services de soins critiques ont déjà discuté de fin de vie. (17). Et quand les directives anticipées sont exprimées par nos patients, Janssen et al (42) nous montrent que celles-ci sont amenées à changer au cours d'une année pour près de 38% d'entre eux. Ces changements dépendent de l'état de santé, de l'autonomie, du statut marital et de la présence ou non d'un syndrome dépressif. La loi française nous exhorte à éviter d'entrer dans l'obstination déraisonnable (19,20), et à ce titre nous devons évaluer le bénéfice-risque avant d'employer la VNI chez nos patients comateux. Dans ce contexte, pour utiliser la VNI à bon escient, le clinicien doit être en mesure de reconnaître quel patient est susceptible d'en bénéficier ou non, ce qui revient à reconnaître quand la fin de vie est proche. Chez nos patients BPCO, qui représentent plus de la moitié de notre population, prédire la fin de vie est difficile. En effet, l'évolution de la BPCO est imprévisible et si le clinicien n'est pas pessimiste quant aux chances de survie de son patient, il a le plus grand mal à identifier ceux dont le pronostic est le plus sombre (43,44). Aux Etats-Unis parmi les 19 indications d'hospitalisation en soins palliatifs, seule la démence à un pronostic à 6 mois plus incertain que la BPCO (45, 46). Même les patients BPCO les plus sévères peuvent rester stables pendant de longues périodes et le pronostic des exacerbations, qui émaillent l'évolution naturelle de la maladie, dépend avant tout de la mise en route ou non du support ventilatoire (45,46). Tous ces éléments – la grande variabilité de l'évolution de la maladie, l'inconstance des choix de nos patients et l'absence de modèle pronostic fiable – compliquent le travail du clinicien devant prendre en charge ces patients en IRAH.

Dans leur revue de littérature, Hansen-Flaschen et al (44) dressent un profil du patient BPCO à risque de décès par insuffisance respiratoire aiguë dans l'année. Ces critères comportent : un VEMS <30% de la valeur prédite, plus d'une hospitalisation urgente dans l'année en cours, des comorbidités dont l'insuffisance cardiaque gauche,

le veuvage, la dépression, une distance de marche réduite à quelques pas et une perte d'autonomie sur l'échelle ADL (activities of daily living).

Ainsi, pour savoir si le patient bénéficiera de la VNI, il paraît judicieux de chercher à prédire si la technique sera efficace ou non. Dans notre étude 3 facteurs prédictifs de mortalité à 6 mois ressortent chez nos patients comateux en analyse multivariée : un âge élevé, le Knaus index et le diagnostic de pneumonie. Ces éléments sont cohérents avec les données de la littérature. Plusieurs études ont déjà montré que la pneumopathie infectieuse (8,9,46) l'âge (12,46) et une autonomie altérée (7) sont de plus mauvais pronostic. Cependant aucun élément clinique ou gazométrique ne permet de prédire avec fiabilité la réussite ou l'échec de la VNI (39, 44,48) et notre étude est un argument de plus pour dire que valeurs de pH et de PaCO<sub>2</sub> à l'entrée ne conditionnent pas la réussite de la technique. A leur arrivée, nos patients comateux présentent une acidose respiratoire très sévère comparée aux non comateux.

Plus de la moitié des patients ayant complété le questionnaire de qualité de vie VQ11(38), ont un VQ11  $\geq$  22 témoin d'une qualité de vie très altérée. Sans savoir qu'elle était la qualité de vie antérieure pour chacun de nos patients, nous ne pouvons conclure à une dégradation ou non de celle-ci. Cependant Azoulay et al dans leur étude multicentrique montrent que les patients « à ne pas intuber » ayant survécu ne souffrent pas d'une diminution de leur qualité de vie à 90 jours par rapport à leur état antérieur. (15)

La plupart des patients en coma hypercapnique accepteraient de bénéficier de VNI si un nouvel épisode d'IRAH se produisait. Ceci souligne qu'en dépit d'un score de qualité de vie très altéré, nos patients estiment que leur qualité de vie vaut la peine de supporter de longues périodes de VNI. La qualité de vie est quelque chose de très

subjectif (44), et comme le souligne l'article 4 du Guide européen d'éthique médicale de 1987 repris dans l'article de Baumann et al (21) « Le clinicien ne peut substituer sa propre conception d'une bonne qualité de vie à celle de son patient ».

Dans tous les cas, même si l'objectif final n'est pas la guérison, la VNI palliative permet : pour l'équipe soignante de gagner du temps dans la prise de décision, pour le patient de mettre ses affaires en ordre et de diminuer la sensation de dyspnée (8, 9,11,13). Lorsqu'on interroge patients et aidants, parmi les 6 composantes d'une « bonne mort » ou « Good death » (45), leur première considération est la prise en charge des symptômes incluant la dyspnée et la douleur.

D'autres études semblent nécessaires pour déterminer les facteurs d'échec de la VNI dans la prise en charge de l'IRAH chez les insuffisants respiratoires chroniques particulièrement fragiles afin d'éviter de prolonger inutilement la technique. De même des facteurs prédictifs de succès permettraient d'éviter l'arrêt prématuré de la VNI chez des patients vulnérables condamnés à tort par une prophétie auto-réalisatrice.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement dans sa conception : il s'agit d'une étude prospective observationnelle et l'absence de randomisation entraîne inévitablement des biais de sélection. Cependant la randomisation ne nous semblait pas appropriée pour répondre à la question posée, considérant la fragilité de ces patients et leur statut « à ne pas intuber ». En effet, il ne nous semblait pas éthique de randomiser les patients entre la VNI et le traitement standard, quand le recours à l'intubation ne serait possible dans aucun des 2 groupes. Une telle étude conçue en interdisant tout recours à la ventilation mécanique dans un des bras conduirait inévitablement à une surmortalité du traitement standard comparativement à la VNI. Comme l'a bien argumenté le Pr Jean Louis Vincent, pour des raisons éthiques, tous

les problèmes en médecine ne peuvent être résolus par des études randomisées, surtout en réanimation ou en médecine d'urgence (48). Deuxièmement nos patients non comateux présentent plus de pneumonies que les comateux alors que la pneumonie est l'une des étiologies au pronostic le plus sombre dans l'IRA de l'insuffisant respiratoire chronique (9, 40). Cependant avec deux tiers de survie intra-hospitalière chez nos patients fragiles à ne pas intuber, nos résultats sont clairement en faveur de l'utilisation de la VNI dans cette population. De plus il n'existait pas de différence significative entre comateux et non comateux concernant les données anthropométriques, les comorbidités, les pathologies sous-jacentes et les scores de fragilité. Enfin, le même protocole de ventilation non-invasive a été strictement respecté dans les trois centres de l'étude dans un groupe comme dans l'autre, en utilisant le même ventilateur dédié à la VNI, le même masque nasobuccal, le même circuit, et le même mode de ventilation. Troisièmement la réussite de la technique et le devenir des patients dépendent de l'expérience du personnel soignant. L'étude a été réalisée chez des patients en IRA hypercapnique hospitalisés dans des centres avec une grande expérience de la VNI. L'inclusion de patients à la fois dans des réanimations, des unités de surveillance continues, et des hôpitaux différents limite toutefois un potentiel effet-centre mais les résultats sont ceux d'équipes entraînées et expérimentées.

## CONCLUSION

Cette étude suggère que la VNI devrait être proposée aux patients en IRAH les plus fragiles étiquetés à ne pas intuber y compris en cas de coma hypercapnique et d'acidose respiratoire extrême à l'admission. Contre toute attente, la majorité des patients en coma hypercapnique sortent vivants de l'hôpital grâce à la VNI et plus de la moitié sont encore vivants à 6 mois. Malgré une qualité de vie médiocre, la majorité des survivants consentiraient à bénéficier à nouveau de séances de VNI en cas de nouvel épisode d'IRAH.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fuhrman C, Delmas M-C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir.* 2010; 27:160-8
2. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006; 28:1245-57.
3. Davidson AC et al. *Thorax* 2016 ;71 :ii1-ii35. doi.1136/thoraxjnl-2015-208209
4. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009; 374:250-9
5. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822
6. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2008; 133:756-66
7. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000; 55: 819-25
8. Levy M, Tanios MA, Nelson D, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2002-2007
9. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select « do-not-intubate » patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 1976-1982

10. Chu CM, Chan VL, Wong IW, et al. Noninvasive ventilation in patients with acute hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med.* 2004; 32: 372-377
11. Lemyze M, Mallat J, Nigeon O, Barrailier S, Pepy F, Gasan G, et al. Rescue therapy by switching to total face mask after failure of face mask-delivered noninvasive ventilation in do-not-intubate patients in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2013; 41: 481-8
12. Fernandez R, Baigorri F, Artigas A. Noninvasive ventilation in patients with “do-not-intubate” orders: Medium-term efficacy depends critically on patient selection. *Intensive Care Med* 2007; 33:350–354
13. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Age Ageing* 2011; 40:444–450
14. E.Azoulay, A.Demoule, L.Brochard. Palliative non invasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2011; 37 :1250-1257
15. Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, Lambert J, Meziani F, Schmidt M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 2013; 39:292-301
16. Kacmarek RM. Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient ? *Respir Care* 2009; 54(2)223-229
17. S.Nava, C.Sturani, S.Hartl, et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units : a European survey. *Eur Respir J* 2007; 30:156-164.
18. Scala R. Hypercapnic encephalopathy syndrome. A new frontier for non-invasive ventilation? *Respiratory Medicine* 2011; 105, 1109-1117

19. LOI numéro 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie.
20. Baumann A, Gérard Audibert, Frédérique Claudot and Louis Puybasset. Ethics review : End of life legislation - the French model. *Critical Care* 2009, 13 :204
21. Standardized Questionnaires on Respiratory Symptoms. *Br Med J* 1960; 2:1665.
22. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754-8.
23. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-63.
24. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
25. Boulet L-P, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012; 39:1220-9.
26. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med* 2010; 31:179-86.
27. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116:1-7.
28. Weitzemblem E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M and Hirschi S. The Overlap syndrome : association of COPD and Obstructive Sleep Apnea. *Revue des Maladies respiratoires* 2010 ; 27: 329-340

29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.
30. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
31. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495.
32. Kelly BJ, Matthay MA et al. Prevalence and severity of neurologic dysfunction in critically ill patients. Influence on need for continued mechanical ventilation. *Chest* 1993; 104:1818–1824
33. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 35 :3033-69
34. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007; 44 Suppl 2:S27-72.
35. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
36. Piotr Ponikowski, Adiraan A.Voors, Stefan D.Anker, Héctor Bueno et al. *Eur Heart J* 2016 ; 37 :2129–2200

37. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:292-8.
38. Ninot G, Soyez F and Préfaut C. A short questionnaire for the assessment of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: psychometric properties of VQ11. *Health quality of life outcomes* 2013. 11:179
39. Lemyze M, Bury Q, Guiot A, Jonard M, Mohammad U, Van Grunderbeeck N, Gasan G, Thevenin D, Mallat J. Delayed but successful response to noninvasive ventilation in COPD patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1539-1547.
40. Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, Temime J, Nigeon O, Vangrunderbeeck N, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. *PLoS One* 2014; 9:e97563
41. Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JCP, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005 ; 127 : 952-60
42. Janssen DJA, Spruit MA, Schols JMGA, Cox B et al. Predicting changes in preferences for life-sustaining treatment among patients with advanced chronic organ failure. *Chest* 2012 ; 141(5) :1251-1259
43. Wildman, MJ, Sanderson, C, Groves, J, Reeves, BC, Ayees, J, Harrison, D, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; 335; 1132.

44. BC Creagh-Brown and CD Shee. Noninvasive ventilation as ceiling of therapy in end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease* 2008 ; 5 :143-148
45. John Hansen-Flaschen. Chronic Obstructive Pulmonary Disease : The Last Year of Life. *Respir Care* 2004; 49(1) :90-97
46. Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, Dawson NV, Wu AW, Lynn J. Evaluation of Prognostic Criteria for Determining Hospice Eligibility in Patients With Advanced Lung, Heart, or Liver Disease *JAMA* 1999 ; 282 :1638-1645
47. Corrado et al. Intermittent negative pressure ventilation in the treatment of hypoxic hypercapnic coma in chronic respiratory insufficiency *Thorax* 1996; 51:1077-1082
48. Klimathianaki, M, Mitrouska, I, Georgopoulos, D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir* 2006; 38: 430–450.
49. Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010; 38: S534-8.

## ANNEXES :

### Annexe 1 : Recueil des données

**Réponse tardive à la VNI  
dans l'IRA hypercapnique**

NOM :  
PRENOM :  
Date de naissance :  
Date d'admission :

Age (années):  
Sexe :

Poids (Kg) :  
Taille (m) :

Date de l'IRA :

	OUI	NON	
Décès pdt le séjour à hôpital?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date du décès :

**ATCD**

BPCO :

Sd obésité-hypoventilation (SOH):

Overlap Sd (BPCO+obésité):

Sd apnées du sommeil (SAOS):

Cyphoscoliose :

Neuromusculaire :

Asthme :

Pneumopathie interstitielle :

Corticoïde au long cours :

Immunodéprimé:

Cancer

Autres

DO-NOT-INTUBATE (DNI):

**A l'admission**

Pneumonie :

OAP cardiogénique :

Sepsis extra-pulmonaire:

Embolie pulmonaire :

Idiopathique :

Médicaments :

Date du décès :

Tabagisme (PA):

Albumine (g/L):

Prealbumine (g/L) :

MRC :

Charlson Comorbidity Score :

KNAUS index :

Préciser :

SAPS2 :

SOFA score :

Lesquels ?

Autre :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Préciser :
	OUI	NON	
Le patient a-t-il été intubé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nom :
Motif de l'intubation :			Prénom :
Intubé avant la VNI ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date de naissance :
Intubé après échec de VNI ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date admission :
Cause de l'échec :			<i>Date sortie hôpital :</i>
VNI en Masque facial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Durée hospitalisation :</i>
VNI en Masque total face	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Centre :
Etat de choc ? (cathécholamines)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date appel :
Insuffisance rénale aiguë?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Durée de séjour en réa (jours):			
Durée de séjour en USC (jours):			
Durée de séjour à l'hôpital (jours):			
Durée de VNI (jours):			
Durée de VNI (heures) durant les 2 premiers jours :			

	HO	H2	H4-6	H12	H24	H48	J4-5
Kelly-Matthay scale							
Freq Resp (cpm)							
Freq card (bpm)							
PAS/PAD							
pH							
PCO <sub>2</sub> (mmHg)							
PO <sub>2</sub> (mmHg)							
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)							
FiO <sub>2</sub>							
Masque Facial							
Masque Total Face							
Intubation							
PI							
PEEP							

Date de l'appareillage en VNI :

Réglages du ventilateur de domicile :

## Annexe 2 : Recueil de suivi

**Evaluation de la qualité de vie extra  
hospitalière et de la survie à 1 an**

Age :

Sexe :

Etat à 6 m :    vivant institutionnalisé        vivant à la maison        mort   

Etat à 1 an :    vivant institutionnalisé        vivant à la maison        mort   

Date de décès :

Survie extra hospitalière (en jours) :

Cause décès :

IRA        Cancer        ACR        Non connue autre :   

### Questionnaire VQ11 :

			1	2	3	4	5
			Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
<b>F</b>	<b>1</b>	Je souffre de mon essoufflement					
<b>P</b>	<b>2</b>	Je me fais du soucis pour mon état respiratoire					
<b>R</b>	<b>3</b>	Je me sens incompris(e) par mon entourage					
<b>F</b>	<b>4</b>	Mon état respiratoire m'empêche de me déplacer comme je le voudrais.					
<b>P</b>	<b>5</b>	Je suis somnolent(e) dans la journée.					
<b>R</b>	<b>6</b>	Je me sens incapable de réaliser mes projets.					
<b>F</b>	<b>7</b>	Je me fatigue rapidement dans les activités de la vie quotidienne.					
<b>P</b>	<b>8</b>	Physiquement je suis insatisfait(e) de ce que je peux faire.					
<b>R</b>	<b>9</b>	Ma maladie respiratoire perturbe ma vie sociale.					
<b>P</b>	<b>10</b>	Je me sens triste.					
<b>R</b>	<b>11</b>	Mon état respiratoire limite ma vie affective.					

VQ-11 =

Score fonctionnel ( 1 4 7) =

Score psychologique (2 5 8 10) =

Score relationnel (3 6 9 11) =

« Seriez-vous d'accord pour bénéficier à nouveau de séances de ventilation non-invasive si un nouvel épisode de détresse respiratoire vous arrivait ou préféreriez-vous des soins palliatifs ? ».

Oui  Non

Si non pourquoi ?

- inconfort lié au masque O / N
- claustrophobie O / N
- Irritation oculaire O / N
- Intolérance complète O /N

### Annexe 3 : SOFA :

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory: PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creatinine (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9; urine output ≤500 ml/day	>5.0: urine output <200 ml/day
Hepatic: Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular: Hypotension	No hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 <sup>a</sup> , dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 <sup>a</sup> or epinephrine ≤ 0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine ≤ 0.1 <sup>a</sup>	Dopamine > 15 <sup>a</sup> or epinephrine > 0.1 <sup>a</sup> or norepinephrine > 0.1 <sup>a</sup>
Hematologic: Platelet count (10 <sup>3</sup> /mCL)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurologic: Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6

<sup>a</sup>Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in µg/kg/min). FIO<sub>2</sub>=Fractional inspired oxygen, MAP=Mean arterial pressure, PaO<sub>2</sub>=Arterial oxygen tension, SOFA=Sequential organ failure assessment

**Annexe 4 : Score de Charlson**

Score	Condition	Score	Condition
1	Myocardial infarc	2	Hemiplegia
1	Congestive heart failure	2	Moderate or severe renal disease
1	Peripheral vascular disease	2	Diabetes with end organ damage
1	Cerebrovascular disease	2	Any tumor
1	Dementia	2	Leukemia
1	Chronic pulmonary disease	2	Lymphoma
1	Connective tissue disease	3	Moderate or severe liver disease
1	Ulcer disease	6	Metastatic solid tumor
1	Mild liver disease	6	AIDS
1	Diabetes		

**Annexe 5 : Score de KNAUS**

Stade	Description
<b>D</b>	Restriction d'activité sévère : patient alité, grabataire, institutionnalisé, polydépendant, visite hebdomadaire chez le médecin, incapable de travailler
<b>C</b>	Maladie grave responsable de limitations sévères mais pas incapacitante
<b>B</b>	Limitation légère à modérée
<b>A</b>	Pas de limitation fonctionnelle

**Annexe 6 : SAPS 2 :**

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>80	
Fréquence cardiaque				<40							40-69	70-119				120-159		>160									
P. artérielle systolique		<70							70-99			100-199			≥200												
Température												<39			≥39												
PaO2/FIO2 (si VA)				<100	100-199	≥200																					
Débit urinaire				<0,5					0,5-0,9			≥1,0															
Urée sanguine												<10,0					10,0-29,9									≥30,0	
Leucocytose			<1,0									1,0-19,9			≥20,0												
Kaliémie										<3,0		3,0-4,9			≥5,0												
Natrémie								<125				125-144	≥145														
HCO3 sérique						<15				15-19		≥20															
Bilirubine												<68				68-102,			>102								
Glasgow Coma Score	<6	6-8					9-10	11-13				14-15															
Affection chronique																					Cancer + Métastase	Hémopath maligne					SIDA
Type d'admission												Chirurgie réglée					Médecine		Chirurgie urgente								
Totaux des colonnes																											

## **Annexe 6 : Consentement éclairé du patient**

### **Document d'information et de consentement pour le recueil et l'analyse de données médicales concernant le patient et son représentant**

#### **A l'intention de la personne de confiance ou du membre de la famille du patient**

Madame, Monsieur,

L'état de santé de votre proche ne lui permet pas de donner son consentement.

Dans le cadre d'une recherche clinique dont le but d'étudier la valeur pronostique de certains paramètres respiratoires et hémodynamiques au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il s'agit d'une étude observationnelle, c'est-à-dire d'un simple recueil de données. Ni son traitement ni son suivi médical ne seront modifiés par le médecin du fait de sa participation.

Vous êtes la personne de confiance qu'il a désignée ou un membre de sa famille, vous pouvez accepter qu'il participe à cette étude. Dans tous les cas, le patient sera informé dès que son état de santé le permettra et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette étude.

#### **A l'attention du patient**

Un membre de votre famille ou la personne de confiance que vous avez désignée, a accepté que vous participiez à l'étude.

Pour votre information, vous pouvez vous opposer à l'utilisation de données vous concernant qui ont été recueillies avant que vous ayez pu donner votre consentement.

#### **Données recueillies**

Cette étude sera menée dans le service de réanimation de l'hôpital de Lens. Des données médicales concernant votre proche seront recueillies et rendues anonymes. Elles feront l'objet d'un traitement informatique dans des conditions garantissant leur confidentialité.

Il restera entièrement libre d'accepter ou non le recueil des données médicales le concernant ou encore d'interrompre sa participation sans aucune conséquence sur la qualité des soins qui lui

seront prodigués.

En apposant votre signature ci-après, vous autorisez le recueil des données médicales concernant votre proche tel que décrit ci-dessus. Si vous ne souhaitez pas accorder une telle autorisation, vous ne devez pas participer.

Vous pouvez obtenir tous les renseignements sur cette recherche auprès du docteur Lemyze.

<b>A compléter par le patient</b>	<b>A compléter par la personne ayant recueilli Le consentement</b>
<p><b>Nom et prénom</b> du patient .....</p> <p>Date : .....</p> <p>Signature :</p>	<p><b>Nom et prénom</b> de la personne ayant recueilli Le consentement .....</p> <p>En qualité de : .....</p> <p>Date : .....</p> <p>Signature :</p>

En apposant ma signature ci-dessous, je déclare accepter volontairement la poursuite de ma participation à cette étude et autorise l'utilisation de mes données de santé à caractère personnel dans les conditions décrites ci-dessus.

## Annexe 7 : Avis du Comité d’Ethique :



**Centre Hospitalier de Lens**



**COMITE ETHIQUE**

**COMITE ETHIQUE**

Affaire suivie par B.DELEPINE

Tél : 03.21.69.19.91

e-mail : [bdelepine@ch-lens.fr](mailto:bdelepine@ch-lens.fr)

Lens, le 19 Juin 2015

Madame, Monsieur, Docteur,

Dans le cadre des recherches cliniques, vous avez souhaité solliciter l’avis du comité local d’éthique du Centre Hospitalier de Lens.

Vous nous avez transmis une étude intitulée « **La ventilation non-invasive du coma hypercapnique chez les patients à ne pas intuber** ».

Votre protocole porte le référencement interne suivant : 150601

Présenté le 19 Juin 2015, la commission du comité local d’éthique composée des Docteurs PETIT, DELEPINE, de Mesdames BEAUSSART, BENADDI, BERTRAND, LECLERC, et de Messieurs LEFEBVRE, et JACQUEMONT, a émis à son sujet un avis favorable quant à la démarche engagée ;

Je souhaite le meilleur succès possible à votre recherche et je vous invite à nous adresser, si souhaité, les modalités d’évaluation et les résultats de celle-ci.

Je vous prie d’agréer l’expression de mes salutations distinguées.

Cordialement.

Le Président du Comité Ethique  
Du Centre Hospitalier de Lens

Dr DELEPINE

**AUTEUR : Nom : DE PALLEJA**

**Prénom : GAEL**

**Date de Soutenance : Lundi 2 octobre 2017**

**Titre de la Thèse : FAUT-IL PROPOSER LA VENTILATION NON-INVASIVE AUX PATIENTS A NE PAS INTUBER EN COMA HYPERCAPNIQUE ?**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Médecine d'urgence**

**DES + spécialité : Médecine générale**

**Mots-clés : Ventilation non-invasive, insuffisance respiratoire aiguë, coma hypercapnique, ordre de ne pas intuber, BPCO, syndrome obésité hypoventilation.**

**Introduction** : La ventilation non-invasive (VNI) reste controversée pour traiter l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique (IRAH) des patients à ne pas intuber notamment en cas de coma hypercapnique.

**Objectifs** : Etudier le devenir de ces patients, les facteurs prédictifs d'échec de la VNI chez les comateux et obtenir le point de vue des patients en coma hypercapnique concernant la VNI.

**Méthode** : Etude prospective observationnelle multicentrique réalisée sur la période de juin 2015 à décembre 2016 comparant 43 patients comateux présentant des troubles de conscience et une acidose respiratoire sévère à l'admission ( $\text{pH} < 7.25$  et  $\text{paCO}_2 > 100\text{mmHg}$ ) à 43 patients non comateux. Le même protocole de VNI était utilisé dans les 2 groupes. Tous présentaient le statut « à ne pas intuber » et une grande fragilité.

**Résultats** : Les comateux présentaient une mortalité intrahospitalière ( $n=12, 28\%$  vs.  $n=12, 28\%$  ;  $p=1$ ) et à 6 mois ( $n=28, 65\%$  vs.  $n=22, 51\%$  ;  $p=0.31$ ) comparable aux non-comateux. Malgré une mauvaise qualité de vie résiduelle à 6 mois de l'IRAH évaluée par le score VQ11 ( $21.5 \pm 10$  vs.  $31 \pm 6$  chez les non-comateux ;  $p=0.053$ ), la plupart des patients interrogés ( $n=23, 85\%$ ) consentiraient à bénéficier à nouveau de la VNI en cas de nouvel épisode d'IRAH.

**Conclusion** : La VNI devrait être proposée aux patients à ne pas intuber les plus fragiles y compris en cas de coma hypercapnique.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Eric Wiel,**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël Favory, Monsieur le Professeur Eric Kipnis,**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Malcolm Lemyze**